FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 No 50

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

KROFFIG Michèle

née le 8 novembre 1941 à Strasbourg (Bas-Rhin)
Lauréate de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Prophylaxie de la phénylcétonurie.

(A propos du dépistage systématique de cette maladie dans le monde.)

Président: M. P. MANDEL, Professeur.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 No 50

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

KROFFIG Michèle

née le 8 novembre 1941 à Strasbourg (Bas-Rhin)
Lauréate de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Prophylaxie de la phénylcétonurie.

(A propos du dépistage systématique de cette maladie dans le monde.)

Président: M. P. MANDEL, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	FONTAINE René
	CALLOT Jacques
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. ARON Claude	Histologie
BASSET René	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie et Pathologie Tropicale
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie et Morphologie expérimentale
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique et Obstétricale 1
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale.
MULLER Pierre	Clinique Gynécologique et Obstétricale 2
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie et Médecine expérimentale
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie expérimentale
THIEBAUT François	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N...	Hydrologie
N...	Hygiène.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552712_0006

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
DORNER Marc	Clinique Médicale B
ISCH François	Clinique Neurologique
KIRN André	Hygiène
JAHN Henri	Clinique Médicale B
LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie expérimentale
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
KEMPF Yvan	Pathologie Chirurgicale (Centre de Traumatologie)
KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
MAURER Charles	Clinique Médicale B
Mme MAYER Simone	Hématologie
MM. PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
ROHMER Albert	Institut de Puériculture
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
VOEGTLIN Raymond	Clinique Médicale A
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture.

PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES Demètre — Clinique Neurologique.

A G R E G E S

MM. CHAMPY Maxime	Stomatologie
FRANK Robert	Stomatologie
KLOTZ Gilbert	O.R.L.
MEHL Jacques	Médecine Légale.

AGREGES LIBRES

MM. BEYER Paul
FORSTER Emile
HOLLENDER Louis
KUHLMANN Daniel
KUNTZMANN Jean
MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max
BURGER Paul
BENOIT Jacques
ROEDERER Jean
ROHMER Paul
SCHMID Frédéric
THIODET Jean
VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine . Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants, l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses.Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici un témoignage de ma profonde reconnaissance filiale pour leur affection, leur soutien, leurs encouragements tellement appréciables au long de mes années d'étude.

A MA SOEUR

Avec toute mon affection, en reconnaissance de sa compréhension et de sa gentillesse.

A MES GRANDS-PARENTS, ONCLES ET TANTES

En témoignage de mon affection.

A TOUTE MA FAMILLE.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P.MANDEL

DIRECTEUR
DE L'INSTITUT DE CHIMIE BIOLOGIQUE

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude pour l'enseignement, qu'il nous a prodigué, et le grand honneur qu'il nous a fait de bien vouloir présider notre jury de thèse, ainsi que le témoignage de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E.SCHNEEGANS

DIRECTEUR
DE L'INSTITUT DE PUERICULTURE DES HOSPICES CIVILS

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Il nous a aidé dans l'élaboration de notre travail avec grande bienveillance et compréhension.

Qu'il soit assuré de notre respectueux attachement et de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G.VINCENDON

Qui nous a fait l'honneur de juger notre thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre gratitude pour ses conseils éclairés et pour la bienveillante attention qu'il nous a portée.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A.ROHMER

pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de siéger dans notre Jury.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R.HAAS

Qu'il accepte de trouver ici un témoignage de notre reconnaissance.

Nous avons trouvé beaucoup de joie à être son interne et nous le remercions de son enseignement vivant, de ses conseils et de son exemple.

A TOUS NOS MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

En témoignage de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous ont prodigué.

A TOUS CEUX QUI GUIDERENT NOS PAS

DANS L'ART DIFFICILE DE LA PRATIQUE MEDICALE

A TOUS NOS AMIS

Nous les remercions de leur confiance.

I N T R O D U C T I O N

La prophylaxie brillante et efficace dans certains domaines de la médecine comme celui des maladies contagieuses et des infections, est encore peu appliquée à la neuro-psychiatrie infantile. Son instauration serait particulièrement souhaitable dans le vaste domaine des oligophrénies liées à des troubles métaboliques héréditaires dont le diagnostic précoce permet une prévention efficace.

Le dépistage d'un de ces troubles métaboliques génétiques engendrant une arriération mentale sévère et dont la prévention est actuellement possible grâce à sa recherche systématique fait l'objet de cette thèse. Il s'agit de la phénylcétonurie ou oligophrénie phénylpyruvique ou encore maladie de Folling, du nom de l'auteur qui identifia et reconnut le premier cette affection en 1934.

Après avoir fait un rappel historique, clinique, biochimique sur la maladie, nous verrons les moyens à notre disposition pour la découvrir et nous étudierons comment sa détection est organisée parmi les populations privilégiées où la médecine sociale a entrepris son dépistage.

H I S T O R I Q U E

Déjà 25 ans avant la découverte de FOLLING, Sir Archibald GARROD avait créé le concept de maladies métaboliques par "bloc" enzymatique. Dès 1908, il en avait pressenti le caractère génétique et les avait classées dans un vaste chapitre sous l'appellation de "Inborn errors of metabolism".

La découverte de la phénylcétonurie marque un pas important et décisif dans l'histoire des maladies mentales. C'est pourquoi, il est intéressant de la suivre.

Reportons-nous 33 ans en arrière : cela se passe en Norvège, vers 1934.

Une jeune mère parfaitement saine de corps et d'esprit, constate avec amertume que sa petite fille âgée de deux ans, ne marche pas encore, qu'elle ne balbutie que quelques mots et qu'une arriération mentale devient de plus en plus évidente. De plus, une odeur particulière désagréable l'imprègne, que même des bains très fréquents ne parviennent pas à dissiper. Plus grande encore est son affliction quand, trois ans plus tard, naît un fils normal et alerte dans les premiers mois, mais chez lequel apparaissent rapidement les mêmes signes alarmants constatés chez la soeur aînée.

C'est alors que commence pour la mère la longue tournée de consultations de médecins, de spécialistes, enfin de services hospitaliers où le jeune garçon est admis pour un examen complet. Malheureusement, elle va de déception en déception et sa désillusion est complète devant l'échec des plus hautes autorités médicales.

Sur les conseils d'un collègue du père, elle va présenter ses deux enfants, alors âgés de 4 et 7 ans, au Docteur Asbjörn FOLLING, éminent biochimiste et médecin, qui est alors professeur des maladies de la nutrition à l'Ecole de Médecine d'Oslo. Après avoir examiné les petits malades, il oriente sa recherche sur l'odeur particulière des urines en suspectant une infection urinaire chronique ; mais il n'en trouve aucune preuve et décide de tester les urines pour l'acide diacétique ; il ajoute du perchlorure de fer à 10 %, en guettant une coloration rouge brunâtre, et, à sa grande surprise, il obtient une coloration verte.

Il élimine la possibilité de prise de médicaments en demandant à la mère de lui fournir de nouveaux échantillons d'urine ; se souvenant que l'adrénaline donne une coloration verte avec le perchlorure de fer, il recherche ce corps mais sans succès.

Le Docteur FOLLING commence alors un dépistage minutieux et acharné de cette mystérieuse substance. En une semaine, il met au point une méthode d'extraction de l'urine ; un mois plus tard, il isole le composé à l'état pur et six semaines après il en détermine la formule : C9 H8 O3. Il postule qu'elle correspond à l'acide phénylpyruvique et prouve que cet acide et la substance recherchée sont un même produit, en en comparant les propriétés chimiques.

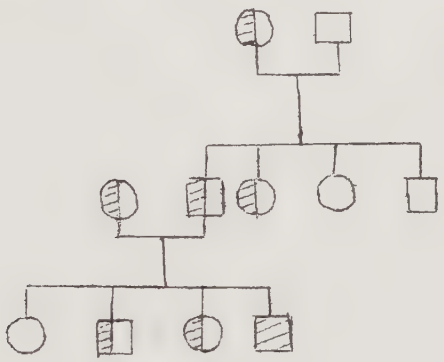
Il émet l'hypothèse que cette maladie représente un trouble du métabolisme de la phénylalanine et que cette anomalie peut causer l'arriération mentale constatée chez les deux enfants.

Il suggère que la maladie représente un désordre inné du métabolisme de la phénylalanine et l'appelle : "Imbecillitas phenylpyruvica".

Plus tard, il met au point, avec ses collaborateurs norvégiens, une méthode de mesure des taux de phénylalanine dans le sérum et démontre qu'ils sont anormalement augmentés chez les phénylcétonuriques.

G E N E T I Q U E

Comme l'avait déjà affirmé FOLLING en 1934, la phénylcétonurie est une affection héréditaire. JERVIS en 1953, établit que son mode de transmission est autosomique récessif. Donc, pour que la maladie se manifeste il faut que le sujet soit homozygote pour la tare, c'est-à-dire qu'elle existe chez lui à l'état double. Si le bouleverment moléculaire n'existe que sur l'un des gènes allélomorphes, l'individu est dit hétérozygote ; la maladie ne se manifeste pas chez lui, mais il porte la tare dans son génome et il est susceptible de la transmettre à sa descendance.



Si nous examinons les combinaisons théoriques possibles, nous constatons que :

1) si deux individus s'unissent et que l'un des deux porte la tare, tout en étant cliniquement indemne, alors que l'autre est sain, leur descendance comprendra statistiquement 50 % de sujets sains et 50 % de porteurs hétérozygotes.

2) Si les deux parents sont porteurs du gène morbide, 25 % des descendants seront phénylcétonuriques, 25 % seront sains et 50 % porteurs de la tare.

La prévention de la maladie par un traitement approprié, fait apparaître trois nouvelles possibilités. En effet, elle ne se manifeste plus chez l'homozygote et l'on peut envisager son union :

- avec un autre homozygote et toute sa descendance sera homozygote,
- avec un hétérozygote ; 50 % de sa descendance sera hétérozygote et 50 % homozygote,
- avec un sujet sain et toute sa descendance sera hétérozygote.

FREQUENCE ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Selon les statistiques les plus récentes, dont la plus importante est celle de GUTHRIE, la maladie touche un individu sur 10 à 20.000 dans la population normale et environ un individu sur 100 parmi les débiles mentaux.

Elle affecte également les deux sexes.

Très bien étudiée chez les Anglo-Saxons, elle est mondialement répandue ; il ne semble pas exister de prédisposition raciale particulière.

CENTERWALL l'a décrite lors d'une enquête faite dans les services psychiatriques de l'Inde. ISSHIKI et TAKAI d'Osaka signalent son existence au Japon lors du 11° Congrès International de Pédiatrie à Tokio en 1965. NEWMAN, KATZ, HASSAN la décrivent chez les populations noires. Certains auteurs (LAMY) affirment qu'elle est inconnue chez les juifs ; ceci n'est vrai que pour une minorité originaire des pays germaniques, le groupe Ashkenazi, qui semble indemne, alors que dans le groupe oriental, la fréquence de la maladie est la même que dans la population générale.

C L I N I Q U E

Le dépistage de la phénylcétonurie à partir de signes cliniques évocateurs est malheureusement l'éventualité actuellement la plus fréquente. Il conduit à la découverte d'une maladie qui évolue depuis plusieurs mois et où les possibilités thérapeutiques sont souvent dépassées ou tout au moins réduites.

Les premiers signes bien étudiés par PARTINGTON sont digestifs, cutanés ou neurologiques, mais demeurent inconstants. Ce sont des vomissements répétés apparaissant à la fin du premier mois ou dans le deuxième mois simulant dans plusieurs cas une sténose du pylore ou bien un eczéma précoce ou une susceptibilité particulière aux infections cutanées, une irritabilité manifeste qui ne cèdera qu'au régime, des convulsions soit localisées à la tête, soit généralisées, revêtant parfois l'aspect de spasmes en flexion (hypsarythmia), enfin l'odeur anormale des urines, odeur de paille moisie ou de souris. Ultérieurement, le retard psychomoteur, les convulsions, accessoirement l'aspect de l'enfant blond aux yeux bleus (80 % des phénylcétonuriques) à carnation claire, pâteux, souvent bouffi donnent à la maladie son tableau caractéristique. La voûte crânienne se développe moins que le massif facial, amenant une microcéphalie donnant l'image d'ange soufflant dans une trompette (Posaunenengelgesicht d'après FRISCHKNECHT). L'éruption dentaire peut être retardée et les incisives sont largement espacées. Il apparaît également de la choréathétose et des myoclonies hyperkinétiques, les articulations sont maintenues légèrement fléchies ; il existe parfois une cyphose dorsale, l'ensemble réalisant une attitude dite

pithécoide (le sujet est penché en avant, les bras fléchis au corps) ; des convulsions épileptiques et de la rigidité sont très fréquentes.

C'est bien souvent vers 8 mois ou plus tard encore que l'enfant sera examiné par un médecin pour un retard général, surtout de la station assise, voire à 2 ans ou plus tard encore pour un retard de la marche ou bien dans la seconde enfance pour un état d'encéphalopathie ou d'oligophrénie évidente.

Dans la grande majorité des cas, la maladie aboutit à une débilité mentale grave. D'après JERVIS, BICKEL et KNOX, 75 % des phénylcétonuriques auront un quotient intellectuel (Q.I.) supérieur à 30 ; 20 % un Q.I. supérieur à 50 ; 4 % seront des débiles mentaux ; 1 à 2 % seront sensiblement normaux. Il faut cependant se garder d'une description trop schématique car tous les types cliniques existent (cheveux chatains, yeux bruns ...). Les degrés de débilité mentale sont également très variables, allant de l'idiotie complète des formes graves à la débilité relative, voire à l'intelligence quasi normale des formes mineures décrites notamment par MOZZICONACCI sous le terme de "formes limites".

La maladie n'évolue plus chez l'adulte qui meurt en général entre 20 et 40 ans. Aucune cause de mort inhérente à la maladie n'est apparue.

En résumé, il s'agit d'enfants qui, sans traitement ou avec un traitement tardif faute de diagnostic précoce, seront des idiots. Or, à la naissance, ces enfants ne se distinguent en rien des nouveau-nés normaux et peuvent même se développer apparemment normalement jusque vers 6-7 mois, d'autant plus qu'il faut être particulièrement sensibilisé à la découverte de la maladie pour lui attribuer des manifestations aussi fréquentes et banales chez le nourrisson telles que celles que nous avons vues (vomisse-

ments, eczéma ...). Or, il existe une possibilité et une seule de faire un diagnostic certain de la maladie, c'est la découverte dans les urines ou dans le sang des malades, de corps chimiques normalement absents, témoignant des désordres métaboliques occasionnant la maladie ; ceci dès les premiers jours de vie et bien avant l'apparition de signes cliniques.

Pour mieux comprendre l'origine de ces composés chimiques, il serait bon de faire un bref rappel du métabolisme normal et pathologique de la phénylalanine.

RAPPEL BIOCHIMIQUE

Les mécanismes biochimiques du métabolisme de la phénylalanine et du tryptophane sont décrits en détails par le Docteur KNOX dans son article : "Phenylketonuria" publié par STANBURY, WYNGAARDEN et FREDRICKSON; ou encore dans l'ouvrage "Phenylketonuria and allied metabolic diseases de J.A. ANDERSON et K.F.SWAIMAN.

Nous n'en ferons qu'un bref rappel.

A. Métabolisme de la phénylalanine chez le sujet normal

En dehors de son incorporation aux protéines tissulaires, la phénylalanine peut être métabolisée suivant plusieurs voies dont la plus importante dans les conditions normales est celle qui conduit à la tyrosine. Toutes les autres sont des voies mineures qui ne prennent une certaine importance que dans des conditions pathologiques. La réaction fondamentale consiste en l'oxydation de la phénylalanine en un dérivé parahydroxylé : la tyrosine.

Cette transformation ne peut être réalisée qu'en présence d'une hydroxylase spécifique localisée au niveau du foie : la phénylalanine hydroxylase. Celle-ci fonctionne avec le $NADPH_2$ ($TPNH_2$) comme coenzyme ; elle comporte deux composants protéiques et un cofacteur de nature ptéridinique (type dérivé folique) est également nécessaire. Ce composé ptéridinique servirait de transporteur intermédiaire d'hydrogène ; ainsi l'hydroxylation se déroule en deux temps :

Premier temps

Phénylalanine + O_2 + tétrahydroptéridine

↓ Enzyme 1

Tyrosine + Dihydroptéridine.

Deuxième temps

Dihydroptéridine + $NADPH_2$

↓ Enzyme 2

Tétrahydroptéridine + $NADP^+$.

La réaction globale étant :

$$\text{Phénylalanine} + O_2 + NADPH_2 \longrightarrow \text{tyrosine} + H_2O + NADP^+$$

Dès ce stade, le métabolisme de la phénylalanine se confond avec celui de la tyrosine d'origine exogène. Celle-ci peut être, soit excrétée directement dans l'urine sous forme de tyrosine - O-sulfate, voie peu importante, soit métabolisée selon plusieurs voies dont certaines correspondent à la synthèse de dérivés physiologiquement actifs : hormones thyroïdiennes (iodo-tyronines dont la thyroxine), adrénaline et noradrénaline par l'intermédiaire de la DOPA ainsi que les mélanines.

La dégradation complète de la tyrosine, phénomène quantitativement le plus important est réalisée après une transamination préalable en acide parahydroxyphénylpyruvique lui-même transformé en acide dihydroxy-2-5 phényl-

acétique ou acide homogentisique encore appelé alcaptone. L'oxydation ultérieure de l'acide homogentisique entraîne l'ouverture du cycle benzénique et l'apparition de deux chaînes à quatre atomes de carbone, d'une part l'acide fumarique incorporé et métabolisé dans le cycle tricarboxylique de KREBS, et d'autre part un corps cétonique : l'acide acétylacétique.

B. Troubles du métabolisme de la phénylalanine dans la phénylcétonurie (schéma 1)

La transformation de la phénylalanine en tyrosine se trouve bloquée par l'absence de phénylalaninehydroxylase, c'est l'enzyme 1 qui est déficitaire. Il en résulte le syndrome biochimique de la maladie caractérisée :

- par une accumulation de phénylalanine dans le sang et dans les tissus.
- par une augmentation de l'élimination urinaire de la phénylalanine.
- par une accentuation de la transamination directe de la phénylalanine avec formation d'acide phénylpyruvique, décarboxylé ensuite en acide phénylacétique et excrété dans l'urine sous forme de phénylacétylglutamine. Cette voie est habituellement mineure.
- par un accroissement de l'hydroxylation en position ortho de la phénylalanine aboutissant à la production d'orthotyrosine transformée en acide orthohydroxyphénylacétique.

C. Troubles métaboliques secondaires à l'accumulation de phénylalanine

a) Métabolisme de la tyrosine

A la suite du bloc enzymatique siégeant au niveau de la transformation de la phénylalanine en tyrosine, il apparaît théoriquement un

Métabolisme de la phénylalanine dans la phénylcétonurie. Schéma . 1.

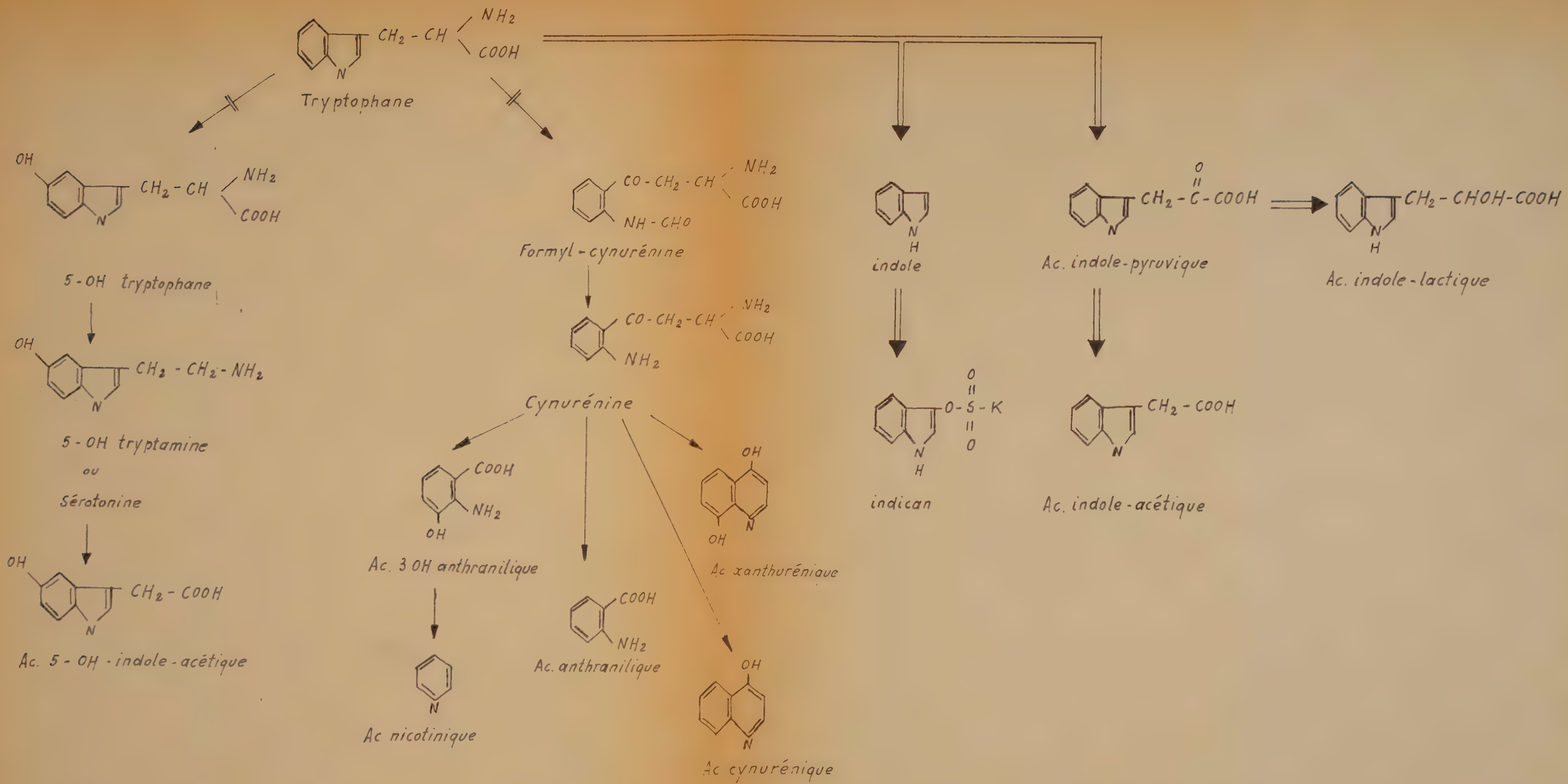
déficit en tyrosine. Cet acide aminé qui n'est normalement pas essentiel le devient et l'on pourrait s'attendre a priori à ce qu'un apport exogène supplémentaire suffise à en combler le déficit. Mais il n'en est rien, car le métabolisme de la tyrosine est lui-même très perturbé. C'est ainsi que la tyrosinase qui transforme la tyrosine en DOPA précurseur des catécholamines et des mélanines verrait son activité réduite. Il pourrait s'agir d'une compétition entre la phénylalanine très abondante et la tyrosine pour cette hydroxylase. Or, il convient de rappeler que la phénylalanine et la tyrosine sont les précurseurs de la noradrénaline médiateur du système nerveux dont l'intervention dans les phénomènes de vigilance paraît à présent bien démontrée. De plus, on assiste à une augmentation de tous les métabolites de la voie de transamination, acide parahydroxyphényllactique, parahydroxyphénylpyruvique, parahydroxyphénylacétique. L'acide parahydroxyphénylpyruvique au lieu d'emprunter la voie de l'acide homogentisique est métabolisé suivant un processus superposable à celui de l'acide phénylpyruvique.

b) Métabolisme du tryptophane (schéma 2)

Le métabolisme du tryptophane précurseur de la sérotonine à laquelle on attribue un rôle de médiateur dans l'activité du système nerveux est également perturbé. On trouve, en effet, une réduction du taux de l'acide 5 hydroxyindoleacétique dans les urines des phénylcétonuriques et une réduction du taux de sérotonine dans le sang. Il semble s'agir d'une inhibition de l'hydroxylation du tryptophane en 5 hydroxytryptophane par la phénylalanine. L'hydroxylation du tryptophane représente une étape essentielle du métabolisme du tryptophane et de la production de sérotonine. L'administration de fortes doses de phénylalanine abaisse le taux de sérotonine chez l'animal normal. Le mécanisme de ces phénomènes est encore obscur mais il représente une voie intéressante pour l'explication des troubles secondaires à l'accumulation de phénylalanine. Ainsi, l'augmentation des indoles urinaires pourrait également s'expliquer par le développement des voies métaboliques mineures par suite du blocage de celles qui mènent vers la sérotonine et vers la voie de la cynurénine.

- Métabolisme du tryptophane dans la phénylcétonurie -

Schéma - 2 -



MECANISME MOLECULAIRE DES MALADIES METABOLIQUES PAR DEFICIENCE DE SYNTHESE D'UN OU PLUSIEURS ENZYMES

(Professeur MANDEL)

La conception actuelle sur le mécanisme des synthèse protéiques est basée sur ce qu'on appelle le "dogme central" selon lequel l'information contenue dans le génome constitué par des molécules d'acide désoxyribonucléique est transcrite dans une chaîne d'acide ribonucléique, l'ARN messager, grâce à un enzyme, la RNA polymérase, qui permet la production d'une copie de l'un des deux brins d'acide désoxyribonucléique. L'information génétique se retrouve ainsi dans l'acide ribonucléique messager.

L'ARN messager est par la suite lié aux particules ribosomiques formant des ensembles ARN messager-ribosome localisés dans l'ergastoplasme. C'est au niveau de ces ensembles que s'effectue ce qu'on appelle le processus de traduction. Les acides aminés sont placés grâce à des acides ribonucléiques de transfert, en face de groupements de 3 nucléotides qui leur sont rigoureusement spécifiques. La séquence des acides aminés dans les protéines dépend donc de celle de ses groupements appelés triplets de nucléotides. Une modification d'un des nucléotides peut entraîner la mise en place dans la séquence des acides aminés de la chaîne polypeptidique d'un acide aminé qui normalement n'y figure pas. Un tel changement peut produire une modification de la structure d'une protéine enzymatique la rendant inapte à accomplir sa fonction.

C'est donc par une lésion située au niveau du DNA, transcrite dans le RNA messager que peuvent s'expliquer les maladies métaboliques par carence d'un enzyme, parmi lesquelles l'oligophrénie phénylpyruvique. Cette modification étant inscrite dans le DNA, c'est-à-dire le génome, la maladie est héréditaire.

METHODES DE DEPISTAGE

Nous avons vu qu'il n'y a qu'un moyen de faire un diagnostic certain de la phénylcétonurie, c'est de mettre en évidence dans les urines ou dans le sang des corps chimiques anormaux ou bien leur augmentation pathologique signant la maladie.

Ainsi, nous avons soit la possibilité de faire apparaître des métabolites urinaires faisant l'objet de tests dont nous étudierons les plus couramment utilisés, soit celle de réaliser des examens sanguins détectant l'hyperphénylalaninémie habituellement très nette chez les phénylcétonuriques.

Toutes ces variétés de tests ont leurs avantages et leurs inconvénients que nous étudierons pour découvrir lequel d'entre eux est le mieux adapté à une application à grande échelle.

I - Les tests urinaires courants

Ils ont été abondamment décrits dans la littérature notamment par HUMBEL et BERNHARD dans la revue Encéphale, Tome 55, paru en 1966, par KNOX dans son article "Phenylketonuria" publié dans "The metabolic basis of inherited disease" par ALLEN dans son étude "Urinary phenylpyruvic in phenylketonuria, édité dans J.A.M.A., tome 88 en 1964 et par bien d'autres auteurs encore.

Ils comprennent les tests aux sels ferriques et ceux à la 2-4dinitrophénylhydrazine.

1) Les tests aux sels ferriques

Ils sont les plus anciennement et les plus couramment utilisés. Qu'il s'agisse du test au perchlorure de fer ou de celui au phénistix, le principe est le même.

Principe

L'addition de l'ion ferrique a un acide cétonique entraîne le développement d'une coloration verte passagère.

a) Test au perchlorure de fer
ou test de Fölling-Gerhart

Selon le principe vu plus haut, le perchlorure de fer réagit avec l'acide phénylpyruvique en donnant une teinte vert olivâtre fugace.

Il s'effectue en ajoutant goutte à goutte une solution de perchlorure de fer à 5 ou 10 % à un peu d'urine fraîche. Si elle contient l'acide recherché la coloration caractéristique se développe rapidement, passe par un maximum, décroît pour finalement disparaître. La vitesse de disparition de la réaction colorée constitue un indicateur grossier de la concentration par exemple 30 secondes si l'urine contient 15 mg % d'acide phénylpyruvique, 4 minutes si elle en contient 100 mg %.

Par cette méthode, on peut détecter 2 mg % d'acide phénylpyruvique.

Pour que le test soit valable, il doit être réalisé sur de l'urine aussi fraîche que possible (conservation inférieure à 3 heures), car l'acide phénylpyruvique est rapidement détruit à la température ambiante par la contamination microbienne.

L'importance de ce facteur est relevée par l'exemple d'ALLEN qui écrit : "Lors d'un dépistage systématique de la phénylcétonurie, l'un des nourrissons présentait une réaction positive au perchlorure de fer. Le jour suivant, le même test était négatif et redevenait positif le troisième jour". La réaction négative observée le deuxième jour n'était pas due à un pH trop alcalin, ou à un abaissement de la concentration sanguine de phénylalanine ou à un changement inexpliqué du seuil rénal comme on aurait pu le penser, mais simplement à une destruction de l'acide phénylpyruvique dans l'urine par les bactéries".

Cet exemple n'est pas le seul et bien des auteurs dont RHEIN et STOEBER ont été frappés "par la forte altérabilité des urines en été", selon ces deux auteurs "au moindre trouble provenant de souillures bactériennes, la réaction devient négative" et ils concluent "en ajoutant du chloroforme aux urines de suite après leur émission, la conservation a été bien meilleure et a duré plusieurs mois". De même, CANTOR de Melbourne conseille d'ajouter du toluène ou du thymol comme antiseptique. Il a démontré par des épreuves de contrôle que leur présence dans l'urine n'interfère pas avec la réaction. WOOLF recommande également l'addition de chloroforme ou de chlorbutol.

En conclusion, il est important d'ajouter un désinfectant à l'urine qui ne peut être examinée après son émission et de la conserver au froid. Sa contamination par les matières fécales doit, bien entendu, être évitée.

Certains auteurs (COLIN, POLONOVSKI) conseillent l'acidification des urines afin d'éviter une inhibition possible par les phosphates urinaires précipitant ou complexant le fer. Néanmoins, la solution de perchlorure de fer à 10 % est suffisamment acide de sorte que l'addition d'une à deux

gouttes de ce produit à 5 ml d'urine lui confère en général une réaction acide. Toute acidification supplémentaire devient donc inutile lors des examens courants.

Selon GIBBS et WOOLF, l'addition de faibles quantités d'HCl ou d'H2 SO4 peut invalider la réaction par dépression du pH en-dessous de celui auquel une couleur appréciable est produite.

D'ailleurs, selon ALLEN et ses collaborateurs, l'alcalinité à elle seule n'empêche pas l'apparition d'une coloration typique. En alcalinisant l'urine avec de la soude N/10, ils obtiennent un pH de 7,5 ou plus et pourtant la coloration caractéristique apparaît. Néanmoins, en ajoutant à l'urine de l'ammoniaque à 28 % ou de l'acide acétique glacial aucune coloration n'apparaît plus. Ceci prouve que les variations modérées de pH n'interfèrent pas avec la coloration alors que des variations importantes peuvent l'invalider.

La température influence la cinétique de la réaction. Après refroidissement, la réaction se fait plus lentement qu'à la température ambiante.

Quand les urines sont très concentrées, la coloration apparaît mieux après dilution préalable avec de l'eau distillée.

Le test se fait essentiellement sur des échantillons frais d'urine recueillie de préférence au courant de la journée car les urines du matin renferment moins d'acide phénylpyruvique.

Le prelèvement des urines est relativement simple chez les enfants qui ne sont plus langés, mais beaucoup plus difficile chez les nourrissons et les débiles mentaux. L'emploi de petits sacs en plastique pour la

collecte des urines a été préconisé. Ce procédé est trop onéreux si on veut l'utiliser à grande échelle ce qui est indispensable pour un dépistage systématique. Aussi, a-t-on dû l'abandonner. On est ainsi venu à appliquer le test sur des couches fraichement mouillées, les langes souillés de matières fécales étant évidemment rejetés. Le perchlorure de fer produit des taches indélébiles ce qui irrite certaines mères. Pour palier cet inconvénient, on peut soit essorer l'urine de la couche dans une éprouvette, soit placer dans le lange une petite pièce de tissu propre blanc ou de papier filtre absorbant. Après son imprégnation par l'urine on peut le conserver dans de petits sachets en plastique, jusqu'au moment de l'examen. En déposant quelques gouttes de réactif, la coloration typique apparaît immédiatement si le test est positif. Si on pratique l'examen sur la couche mouillée ou bien sur le papier filtre ou bien encore sur le tissu, on peut utiliser le bouchon du flacon de réactif imprégné de perchlorure de fer à la manière d'un tampon en l'y appliquant doucement et brièvement.

Pour simplifier l'emploi des sels ferriques on a mis au point un papier réactif : le phénistix qui fut utilisé pour la première fois par BAIRD en 1958.

b) Test au phénistix

Il s'agit d'un petit ruban de papier filtre absorbant, de 6 cm sur 0,4 cm dont une extrémité est imprégnée d'un sel ferrique, d'un sel de magnésium et d'un tampon l'acide cyclohéxylsulfamique. Lorsqu'on le trempe dans un échantillon d'urine contenant de l'acide phénylpyruvique, son extrémité réactive prend une coloration gris verdâtre comparable à l'échelle colorimétrique du flacon contenant des bandelettes et permettant une appréciation approximative de concentration. L'intensité maximale se manifeste en 30 secondes à une minute à la température ambiante.

Avec cette méthode, on peut mettre en évidence 8 à 10 mg % d'acide phénylpyruvique.

La contamination microbienne doit toujours être évitée et il est indispensable, là encore, d'opérer sur de l'urine fraiche ou conservée au froid avec un désinfectant. Dans ce dernier cas, il est conseillé de la ramener à une température de 15 à 20°, avant d'y tremper le phénistix.

Pour étudier le rôle d'un certain nombre de facteurs sur le développement de la réaction colorée, FARQUHAR réalise les expériences suivantes :

Il utilise des échantillons d'urine tantôt concentrée ou diluée, tantôt acide ou alcaline. Afin de déterminer l'importance du facteur humidité des couches, il prend des langes imbibés d'urine et les dispose les uns dans des boîtes de Petri, les autres à la température ambiante afin de favoriser l'évaporation.

Par ailleurs, il étudie l'action du chlorure de benzalkonium (ce produit est utilisé fréquemment pour la prévention et le traitement des dermatoses ammoniacales) et détermine la durée de conservation de l'acide phénylpyruvique urinaire au moyen de tissus Kleenex imprégnés d'urine et conservés à 37°5 dans des petits sachets en plastique.

Il effectue des prélèvements régulièrement et conclut :

1) L'intensité de la réaction colorée varie avec la concentration urinaire en acide phénylpyruvique.
2) La nature de la réaction reste la même dans les urines alcalines ou acides.
3) Le degré d'humidification des couches est plus important que leur vieillissement.
4) L'utilisation du chlorure de benzalkonium ne modifie pas les résultats.
5) La conservation des urines prélevées sur papier Kleenex et gardés dans de petits sachets en plastique permet d'obtenir des résultats positifs pendant au moins 6 heures.

On peut réaliser le test sur des prélèvements d'urine dans une éprouvette ; il est important d'en retirer rapidement le papier réactif, car s'il y reste plus d'une seconde ou deux, les réactifs se dissolvent dans l'urine où une réaction positive peut passer inaperçue.

Il est donc inutile et inefficace de guetter l'apparition d'une coloration pendant que l'on trempe le phénistix dans l'urine.

Mais ce test est surtout appliqué sur les langes ce qui le rend particulièrement intéressant. Certaines précautions sont à prendre, afin de limiter au minimum les possibilités de réactions faussement négatives.

Les langes doivent être bien mouillés et non simplement humides auquel cas l'urine ne parvient pas au papier réactif et on obtient un résultat faussement négatif. Si l'on n'a pas d'autre possibilité, on peut passer très brièvement le papier réactif sous l'eau courante et en serrant fortement son extrémité réactive entre les parties les plus mouillées du lange pendant quelques secondes, le sel ferrique s'imprègne sur la couche où une tache verte apparaît. Cette technique est moins sensible que la méthode habituelle.

Il ne faut pas mettre le phénistix dans le lange avec l'espoir d'en lire le résultat au prochain changement de lange, car la coloration pâlit très rapidement (une demi-heure).

Il ne faut pas non plus presser trop vigoureusement ou trop longtemps la couche mouillée, car les produits chimiques passent du phénistix sur le lange où une réaction positive peut passer inaperçue.

Comme pour la réaction au perchlorure de fer, on peut utiliser un morceau de papier filtre placé dans le lange, séché et envoyé au laboratoire. Il suffit de le réhumidifier et d'y appliquer le papier réactif ; la coloration apparaît sur le papier filtre.

2) Test à la 2-4 dinitrophénylhydrazine
ou test de Penrose

Principe

L'acide phénylpyruvique réagit en présence de phénylhydrazine en donnant un précipité jaune.

Il suffit de mélanger dans une éprouvette 0,5 cc d'urine avec la même quantité de réactif (2-4 dinitrophénylhydrazine à 0,3 % dissoute dans l'acide chlorhydrique 1 N.). Des échantillons d'urine normale restent clairs. Dans ceux contenant de l'acide phénylpyruvique, il se forme un précipité nuageux jaune en une à deux minutes ; cette réaction constitue un test très sensible puisqu'il permet de détecter 2 à 3 mg % d'acide phénylpyruvique ; mais l'interprétation d'une réaction faiblement positive est difficile, car des prélèvements d'urine complètement dépourvus de précipité sont rares. Il a l'avantage de ne pas provoquer de fausses réactions positives avec les médicaments. Cependant, d'autres acides cétoniques peuvent donner une réaction positive.

Il n'est utilisé que rarement comme méthode de dépistage.

La chromatographie des urines pour l'acide orthohydroxyphénylacétique est un procédé très sensible pour la détection de la phénylcétonurie, mais utilisée à grande échelle, il est trop onéreux et nécessite la collaboration de techniciens spécialisés.

Pour ces différentes raisons, il est plutôt utilisé comme un test de confirmation et non comme moyen de dépistage.

Critique des tests urinaires

A - Avantages des tests urinaires

1. Leur simplicité

Le grand avantage des tests aux sels ferriques est leur simplicité; il est, en effet, très facile d'ajouter quelques gouttes d'une solution de perchlorure à un peu d'urine ou bien d'y tremper un Phénistix.

2. Leur faible prix de revient

Dans tous les laboratoires d'analyse courante, on trouve en général du perchlorure quant au Phénistix, son prix de revient n'est pas très élevé.

B - Inconvénients des tests urinaires

1. Difficulté du prélèvement d'urine

Il est particulièrement difficile d'obtenir des échantillons d'urine chez les nourrissons langés et les débiles mentaux. C'est ainsi, par exemple, que lors d'une campagne de dépistage de la phénylcétonurie à Cardiff, un quart des enfants seulement ont été testés. Les mères des autres nourrissons prétextant l'impossibilité d'obtenir de l'urine.

Ceci diminue évidemment l'efficacité d'un tel examen.

Pour palier cet inconvénient, on utilise la technique de réhumidification du lange ou d'un papier filtre imprégné d'urine, séché et envoyé au laboratoire.

Selon BERRY, de Cincinnati, l'urine ainsi séchée contenant l'acide phénylpyruvique donne un test positif avec le perchlorure de fer, même après plusieurs mois si elle est conservée au froid. Mais cet avis n'est pas

partagé par tous les auteurs et SUTHERLAND déclare : "Les résultats de ces techniques dépendent du temps compris entre l'imprégnation du papier filtre et son examen, et sont souvent douteux".

D'autre part, WOOLF écrit : "La réhumidification d'une couche sèche n'est jamais satisfaisante selon mon expérience ; l'eau semble balayer l'acide phénylpyruvique devant elle, comme dans une chromatographie donnant de grandes zones négatives et des surfaces positives éparpillées".

2. Manque de spécificité

En 1955, FRISCHKNECHT de Sankt Gallen écrivait au sujet de la réaction au perchlorure de fer : "Cette réaction urinaire est pathognomonique pour la phénylcétonurie". Or, on a découvert depuis de nombreuses circonstances occasionnant des réactions faussement positives avec les sels ferriques. C'est ainsi, que la bilirubine ou les catécholamines, l'acide homogentisique en grande quantité produisent une coloration verte. Des métabolites du groupe des acides cétoniques peuvent développer des réactions colorées dont certaines sont proches de celles de l'acide phénylpyruvique. Ainsi l'acide acétylacétique éliminé au cours du diabète ou des jeûnes hydrocarbonés donne une teinte rouge vineux ainsi que l'acide diacétique.

Les métabolites cétoniques de la valine et de la leucine éliminés en grande quantité au cours de la "maladie des urines à odeur de sirop d'érable" provoquent une coloration bleu sombre.

L'acide imidazolepyruvique, métabolite de l'histidine, induit une coloration verte dans l'histidinémie. Dans l'urine de malades atteints de tyrosinase, l'acide parahydroxyphénylpyruvique développe la même coloration. Ce corps se rencontre également dans l'urine d'enfants dont l'alimentation est riche en tyrosinase ou en phénylalanine, chez des individus atteints de scorbut, chez les hépatiques, les anémiques, les prématurés et chez un certain nombre d'enfants normaux. Selon WOOLF, on le rencontre deux cents fois plus fréquemment que l'acide phénylpyruvique dans l'urine.

D'autres fausses réactions positives peuvent être dues à la présence de médicaments tels que la lévopromazine, la chlorpromazine donnant une coloration verte. Des composés phénoliques tels l'aspirine, le PAS sont à l'origine de réactions colorées qui masquent celles de l'acide phénylpyruvique. Il en est de même de l'hexacycline, de la terramycine, de certains cholagogues et de certaines poudres de talcage. Les phénothiazines et le méprobamate inhibent plus ou moins la réaction.

3. Manque de fidélité

Selon CENTERWALL, le test au perchlorure de fer donne des réactions faussement négatives chez 5 à 10 % des phénylcétonuriques. Il en est de même pour le phénistix, si l'on n'opère pas avec une attention stricte au détail.

4. Application tardive

Selon ALLEN, "le prélèvement convenable d'urine évitant la contamination bactérienne donne un résultat positif au perchlorure de fer chez certains enfants dès le deuxième jour de vie".

Ce point de vue n'est de loin pas général car le fait de trouver de l'acide phénylpyruvique dans l'urine de nouveau-nés est très rare.

Ainsi, selon GIBBS et WOOLF "les phénylcétonuriques n'éliminent pas d'acide phénylpyruvique à la naissance et l'on a rapporté sa première apparition à des âges variant entre 6 jours et 6 semaines".

Pour BERRY et WMBARGER également "aucun des enfants malades n'excrète l'acide phénylpyruvique ou l'acide orthohydroxyphénylpyruvique pendant la première semaine de vie malgré des taux sanguins de phénylalanine de 20 à 60 mg %."

Il en est de même pour GUEST qui déclare "l'acide phénylpyruvique n'est pas présent dans l'urine des enfants jusqu'à l'âge de 2 ou 3 semaines".

ARMSTRONG et ses collaborateurs étudient l'urine quotidiennement chez 6 phénylcétonuriques depuis la naissance. Ils trouvent que certains d'entre eux éliminent de grandes quantités d'acide phénylpyruvique dès le 7° jour, alors que d'autres ne l'excrètent qu'à la 5° semaine". Ils trouvent que "si les taux de phénylalanine sérique sont inférieurs à 12 ou 15 mg %, l'acide phénylpyruvique ne peut être détecté dans l'urine". Et ils concluent "que si l'urine était testée à l'âge de 2 semaines, beaucoup de cas seraient dépistés".

HORNER également étudie l'élimination urinaire d'acide phénylpyruvique chez des phénylcétonuriques et découvre que, chez l'un d'entre eux, il n'apparaît dans l'urine que pour des taux de phénylalanine sanguine de 55 mg % à l'âge de 7 semaines et de 65 mg % à l'âge de 6 semaines chez un autre de ces malades. Il conclut "le fait que l'excrétion urinaire d'acide phénylpyruvique dépend du taux de phénylalanine sanguin, de la maturation des fonctions rénales et d'autres mécanismes physiologiques peut provoquer un retard indésirable dans la détection de l'erreur métabolique".

Un tel retard est en général préjudiciable à l'enfant. L'exemple de J.G.SCOTT de Southampton, illustre bien ce défaut.
"J'ai eu récemment, écrit l'auteur, deux malades d'une même fratrie chez lesquels le phénistix appliqué à 6 semaines était négatif. La fausse sécurité du test a fait que le premier enfant est resté sans diagnostic jusqu'à l'âge de 9 mois, date à laquelle des modifications cérébrales irréversibles étaient apparues. Avertis par le premier cas, nous avons négligé le résultat négatif du phénistix chez le deuxième enfant alors âgé de 6 semaines et avons procédé à l'évaluation de la phénylalanine sanguine qui a montré des taux caractéristiques de la maladie".

Valeur des tests urinaires

Pour juger de la valeur des tests urinaires, nous nous référons à l'appréciation de quelques auteurs s'intéressant particulièrement au

dépistage de la maladie étudiée.

Pour BICKEL, "un inconvénient sérieux du test au perchlorure de fer, est qu'il ne donne des résultats sûrs et valables qu'à la 5° ou 6° semaine de vie quand les nourrissons sont déjà rentrés des maternités et difficilement accessibles. Même plus tard, le test peut être négatif malgré la maladie évidente parce que l'acide phénylpyruvique ne devient identifiable dans les urines que pour des taux de phénylalanine sanguine supérieurs à dix fois leur valeur normale".

HSIA, LITWACK, O'FLYNN déclarent "Quoique l'examen d'urine pour la recherche de l'acide phénylpyruvique soit un moyen de dépistage de la phénylcétonurie relativement simple chez des nouveau-nés, l'enfant malade n'a fréquemment pas de test positif jusqu'à l'âge de 4 à 6 semaines".

KLEINMANN note, dans les conclusions du "Meeting of consultants to the California State department of public health" "le test au perchlorure de fer fut considéré comme peu indiqué, parce qu'il n'est applicable que tardivement, généralement après la 6° semaine, parce qu'il est souvent mal utilisé, que des réactions faussement négatives apparaissent et qu'ainsi des malades ne sont pas dépistés. Il en est de même pour le phénistix".

II - Les tests sanguins

1) Le test de Guthrie

Principe

L'inhibition de la souche ATCC du Bacillus subtilis réalisée par l'adjonction au milieu de culture d'un analogue de la phénylalanine, le B2 thienylalanine est levée si l'on apporte à ce milieu de la phénylalanine ou ses dérivés l'acide phénylpyruvique et l'acide phényllactique.

Ce test a été mis au point par GUTHRIE, en 1961.

L'examen est réalisé de la même façon que les antibiogrammes, par dépôt d'un petit disque de papier filtre imprégné du sang de l'enfant dans le milieu ensemencé mais inhibé. La réapparition d'une pousse microbienne autour du disque indique une réaction positive et la présence de phénylalaninge dans le prélèvement à un taux notable.

Technique décirte par GUTHRIE

dans "A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large population of newborn infants", publié dans Pediatrics, Tome 32, en 1963.

Prélèvement du matériel à examiner

Une petite quantité de sang frais obtenue par piqûre du talon de l'enfant testé est porté immédiatement sur du papier filtre très épais et absorbant. La tache de sang ainsi réalisée est séchée à l'air ; son diamètre ne doit pas excéder un centimètre. On prend soin de déposer le sang recueilli assez près du bord de la feuille, ce qui facilite le découpage ultérieur du disque. La qualité du papier filtre utilisé est un facteur déterminant dans la fidélité des résultats. On utilise en général du papier filtre type Schleicher et Schuell 903 de sorte que le sang visqueux du nourrisson l'imprègne de part en part et que la tache soit visible sur les deux faces. Ces conditions doivent être satisfaites pour obtenir un prélèvement uniforme. Les papier filtres ainsi préparés sont numérotés au crayon, déposés sur des plateaux métalliques et stérilisés à l'autoclave par de la vapeur sèche à une pression de 7 kg pendant 3 minutes. Ceci évite la diffusion ultérieure des pigments dans le milieu sur lequel ils sont déposés, masquant ainsi des zones de croissance. Le passage prolongé à l'autoclave détruirait la phénylalanine. Puis, on découpe un disque de

6 mm de diamètre du centre de la tache de sang sur le papier filtre. Les petits disques ainsi obtenus sont déposés dans des petits carrés numérotés, imprimés sur une feuille de papier propre dans le même ordre qu'ils seront placés sur la surface d'agar pour l'expérience. On peut dans le même but utiliser une feuille de plastique creusée de rangées de petites dépressions dans lesquelles on dépose les petits disques de papier filtre ; ceci évite leur déplacement par un courant d'air.

Préparation du milieu d'expérience

La composition du milieu de culture est une modification de la formule de DEMAIN. Les composés sont dilués dans 900 ml d'eau distillée à pH 6,8-7,0. On distribue 90 ml de cette solution dans des flacons de gabarit prescrit et on les stérilise à l'autoclave. Une solution de glucose à 10 % est également stérilisée. Elle sera ajoutée aux flacons précédents. De même, on stérilise des flacons identiques aux premiers contenant 100 ml d'agar à 3 %. Au moment de l'expérience, on ajoute la solution de glucose aux 90 ml de milieu et le tout mélangé avec 100 ml d'agar qui a d'abord été fondu et refroidi à 55° au bain-marie.

Préparation de l'ensemencement

L'utilisation d'une poudre de spores séchées est très pratique et permet des résultats uniformes ; on prépare des boîtes de Petri ou des flacons contenant un milieu d'agar avec pommes de terre (DIFCO BACTO B 51). Sa surface est inoculée abondamment avec du Bacillus subtilis ATCC 6051. Pendant l'incubation d'une semaine à 30°, la croissance est régulièrement examinée au microscope pour découvrir la présence de spores. Celles-ci sont enlevées par raclage et lavées trois fois de l'agar dans une solution de NaCl à 0,9 % par centrifugation. La suspension finale est faite dans de l'eau distillée à une densité optique de 0,9 mesurée au photomètre à une longueur d'onde de 550 mu.

On distribue 0,3 ml de cette suspension dans chacune d'un grand nombre de fioles à bouchon vissé. Elles sont séchées dans une essoreuse à 60° et conservées au frigidaire, le bouchon étant légèrement fermé. Au moment de l'utilisation, on ajoute 1 ou 2 ml du milieu de culture, la poudre séchée est raclée de la paroi de verre à l'aide d'un bâtonnet de plastique et diluée dans 200 ml de milieu de culture.

Inhibiteur

La B2 thienylalanine est un analogue de la phénylalanine. Elle est utilisée à une concentration de $1,5 \times 10^{-5}$ M.

Préparation des témoins

On utilise du sang périmé fourni par des banques de sang ; il est titré pour la teneur en phénylalanine par un procédé convenable comme celui de LADU. On ajoute de la L-phénylalanine à une série de parties aliquotes de sang pour réaliser des concentrations de 2, 4, 6, 8, 10, 12 et 20 mg/100 ml. Avec une pipette, le sang est déposé sur du papier filtre pour réaliser des taches de 1 cm de diamètre. Après séchage, ces témoins sont gardés dans un conservateur de 2 à 5°. Ils sont mis à l'autoclave en même temps que les échantillons inconnus avant que les disques soient découpés de chaque tache pour l'emploi.

La séquence des disques témoins en 2,444,666 et 8 mg/100 ml est basée sur le fait qu'un taux de 6 mg/100 ml ou supérieur est considéré comme un résultat positif au dépistage.

Réalisation du test lui-même

Après avoir mélangé le milieu de culture, l'agar, la B2 thienylalanine et la poudre on verse le tout dans une cuve pour obtenir une surface plane convenable. On dépose les disques de sang à tester et les disques

témoins sur la surface du milieu d'expérience ainsi obtenu et dans les séquences que nous avons vues ; on met à l'incubateur et 16 heures après on regarde les résultats. La croissance bactérienne peut être reconnue par l'apparition de zones blanches opaques autour des disques ; leur diamètre est mesuré en millimètre ; il est proportionnel à la concentration en phénylalanine du sang. De plus, la méthode peut être utilisée comme dosage par comparaison du halo de croissance bactérienne autour des disques à tester avec celui qui entoure les disques témoins imprégnés de solution titrée de phénylalanine. Sont reconnues comme positives les réactions indiquant une teneur en phénylalanine supérieure ou égale à 6 mg %.

Considéré dans son aspect pratique l'application du test de Guthrie nécessite l'équipement de laboratoires spécialisés qui centralisent les prélèvements envoyés par les maternités ou les médecins traitants et sa réalisation semble assez compliquée ; mais l'ensemble des réactifs nécessaires et commercialisée sous le nom de phéniplate est fourni par les Laboratoires AMES.

Son utilisation à la maternité est relativement simple. Il suffit de déposer sur un papier filtre spécial livré avec le phéniplate, une goutte de sang à examiner, qui, après séchage est envoyé dans une simple enveloppe au laboratoire effectuant le test ; ce dernier peut examiner ainsi 70 prélèvements avec une seule préparation de milieu de culture.

Critique du test de Guthrie

A - Avantages du test de Guthrie

1) Facilité du prélèvement sanguin

Il est très facile de prélever quelques gouttes de sang au talon ou au doigt d'un nouveau-né par simple piqûre au moyen d'un vaccinostyle stérile.

2) Spécificité

Jusqu'à présent, seuls la phénylalanine, l'acide phénylpyruvique et l'acide phényllactique donnent des réactions positives.

3) Fidélité

Par cette méthode, il n'existe pratiquement pas de réactions faussement négatives.

4) Précocité d'application

Comme nous l'avons vu, le test de Guthrie se propose de mettre en évidence l'augmentation pathologique de la phénylalanine dans le sang ; sachant que son taux normal est de 1 à 3 mg %, toute valeur supérieure à 4 ou 6 mg % sera suspecte.

Les taux sanguins de phénylalanine chez tous les enfants sont pratiquement normaux à la naissance, à quelques exceptions près que nous verrons par la suite ; mais ils augmentent très rapidement chez les phénylcétonuriques avec la première alimentation, à condition toutefois que celle-ci soit assez riche en protéines. En effet, les nouveau-nés nourris au lait maternel ou avec quelque autre aliment synthétique pauvre en protéines peuvent mettre plus longtemps pour l'élaboration de taux élevés de phénylalanine sanguine que ceux nourris au lait de vache. Il existe donc un certain délai, très court d'ailleurs, pendant lequel la phénylalaninémie augmente jusqu'à des valeurs suspectes et même au-delà. On peut admettre qu'en l'espace de 2 à 3 jours, des valeurs pathognomoniques sont atteintes. Néanmoins, aux Etats-Unis, certains bébés quittent les maternités dès le 2° ou 3° jour et des malades peuvent ne pas être dépistés. C'est pourquoi les Américains considèrent un taux de 4 mg % suspect. Dans la grande majorité des pays, cependant, les enfants quittent les maternités le 6° ou 7° jour où le diagnostic peut pratiquement être certain.

B - Inconvénients du test de Guthrie

1) Nécessité de laboratoire spécialisés

Le laboratoire qui centralise les prélèvements en provenance des maternités doit procéder à la réalisation du test proprement dit. Il faut un minimum d'appareils et de techniciens ce qui fait augmenter le prix de revient. Néanmoins celui-ci reste très abordable.

2) Fréquence de fausses réactions positives

GUTHRIE et SUSSI pensent limiter considérablement les fausses réactions positives en choisissant comme limite de normalité 6 mg % de phénylalanine sanguine, tout en conservant au test une grande valeur diagnostique, puisque tous leurs malades avaient des résultats supérieurs à ces chiffres.

Certains auteurs tels que BERRY et SCHEEL notent une grande fréquence de faux positifs parmi 95 jeunes enfants soumis au test sanguin dans leur laboratoire ; 20 % des valeurs étaient supérieures à 8 mg % ou plus, ce qui est très décevant, et recommandent de ne pas employer cette méthode ; mais GUTHRIE qui a analysé les faits incrimine le type du papier filtre Whatmann 3 MM utilisé dans ce cas comme source d'erreur vraisemblable.

Donc, la réalisation du test selon un protocole très rigoureux (préparation à partir de sang capillaire de taches standardisées, milieu synthétique préparé selon des normes précises, utilisation d'un papier filtre très absorbant) est indispensable.

Ainsi réalisé, on obtient des valeurs très précises.

GUTHRIE et SUSSI n'ont trouvé aucune teneur sanguine en phénylalanine supérieure à 4 mg % chez leurs 682 nourrissons normaux. De même,

tous les 100 nouveau-nés à terme testés par HSIA avaient des valeurs inférieures à 4 mg/100 ml. Néanmoins, la découverte d'une valeur suspecte en phénylalanine sanguine ne conditionne pas aveuglément la mise au traitement du nouveau-né, mais implique l'institution de recherches supplémentaires par différents tests de confirmation. Il existe en effet d'autres circonstances qu'il est bon de connaître dans lesquelles il existe une augmentation de la phénylalanine sanguine et partant des tests de Guthrie positifs.

C'est ainsi qu'il est bon d'avoir présentes à l'esprit cinq situations importantes établies par BERRY lors desquelles on découvre une hyperphénylalaninémie :

1) La première situation concerne évidemment la phénylcétonurie. Pour qu'un diagnostic certain de phénylcétonurie puisse être établi, il faut une concentration de phénylalanine supérieure à 15 mg/100 ml avec une tyrosine sanguine inférieure à 5 mg/100 ml, la leucine et la valine inférieures à 5 mg/100 ; la phénylalanine urinaire supérieure à 100 microns g/ml et l'acide orthohydroxyphénylacétique présent dans l'urine. Si ces conditions sont réunies, le traitement devra être commencé immédiatement.

2) Dans la situation 2, quand la concentration de phénylalanine dans le sang est comprise entre 5 et 15 mg/100 ml, avec une tyrosine sanguine supérieure à 5 mg/100 ml, la leucine et la valine inférieures à 5 mg/100 ml, avec une phénylalaninurie entre 25 et 150 microns g/ml, l'urine ne contenant pas d'acide orthohydroxyphénylacétique, les résultats seront interprétés comme reflètant le développement retardé ou l'inactivation du système d'oxydation de la tyrosine. Ceci arrive fréquemment chez les prématurés et peut même exister chez les enfants à terme. Une preuve supplémentaire de l'anomalie du métabolisme de la tyrosine peut être obtenue par les examens d'urine pour la tyrosine et ses métabolites ; ils sont d'habitude fortement positifs. Les anomalies biochimiques disparaissent d'ordinaire spontanément ou bien peuvent être corrigées en 1 ou 2 jours par l'administration d'acide ascorbique (100 mg par jour) ; l'acide folique a été également utilisé.

3) La situation 3 consiste en une concentration de phénylalanine sanguine comprise entre 5 et 20 mg/100 ml et une tyrosinémie supérieure à 5 mg/100 ml, les autres acides aminés sériques étant élevés y compris la méthionine, la phénylalanine urinaire se situant entre 50 et 300 microns g/ml, l'urine ne contenant pas d'acide orthohydroxyphénylacétique. Cette situation peut être rapportée à la tyrosinose ou à la galactosémie ou bien refléter un dysfonctionnement hépatique ou rénal tels que l'atrophie jaune aiguë ou une autre forme de maladie hépatique grave. Dans ces cas, l'urine présente habituellement une réaction positive lors de la recherche des sucres, et une grosse aminoacidurie est généralement présente. De toute façon, ces constatations requièrent une attention clinique immédiate.

4) Dans la situation 4, la phénylalanine sanguine est comprise entre 5 et 15 mg/100 ml avec une tyrosine sanguine inférieure à 5 mg/100 ml, la leucine et la valine inférieures à 5 mg/100 ml, la phénylalanine urinaire inférieure à 100 microns g/ml et l'urine ne contenant pas d'acide orthohydroxyphénylacétique ; on pense à une forme atypique de phénylcétonurie ou bien à un développement retardé de la phénylalanine hydroxylase que l'on rencontre chez beaucoup de frères et soeurs (présumés porteurs hétérozygotes) de malades phénylcétonuriques. Dans ce cas des échantillons de sang et d'urine seront testés à des intervalles approximatifs de deux semaines ; s'il s'agissait d'une forme atypique de phénylcétonurie, la phénylalanine sérique augmentera rapidement et des métabolites urinaires caractéristiques apparaîtront. Si de tels signes étaient liés à un retard ou à l'inhibition de la phénylalanine hydroxylase, les taux de phénylalanine retomberont vite à la normale.

5) La situation 5 comporte une concentration de phénylalanine sanguine supérieure à 15 mg/100 ml, une tyrosine sanguine inférieure à 5 mg/100 ml ; la leucine et la valine inférieures à 5 mg/100 ml, la phénylalanine urinaire inférieure à 100 microns g/ml, l'urine ne contenant pas d'acide orthohydroxyphénylacétique ;il s'agit soit d'une forme atypique de phénylcétonurie, soit d'un développement retardé de la phénylalanine hydro-

xylase. Le traitement par une diète restrictive en phénylalanine doit être entrepris. Il faut suivre de près les taux de phénylalanine dans le sang. L'ingestion de phénylalanine doit être maintenue à un taux suffisamment élevé pour obtenir une concentration de phénylalanine sanguine entre 3 et 7 mg/100 ml ; même si cela nécessite de grands soins. Si les taux de phénylalanine sérique ne peuvent être élevés à une valeur de 3 mg/100 ml, la diète pauvre en phénylalanine doit être arrêtée pour empêcher une déficience grave. Si les taux sanguins ont chuté, avec le traitement et que le malade est de nouveau placé à un régime normal, des échantillons de sang et d'urine seront testés à des intervalles de deux semaines.

A la lumière de ces diverses situations établies par BERRY, s'expliquent les cas positifs obtenus par HOWELL et LADU lors de leur dépistage chez des enfants normaux non phénylcétonuriques en particulier chez des prématurés. D'ailleurs, la plupart de ces enfants à test positif étaient hospitalisés pour un ictère physiologique sévère. HSIA rapporte que dans son expérience, seulement 8 des 4.000 enfants testés, soit 0,2 % montraient temporairement des taux de phénylalanine sanguine supérieurs à 4 mg/100 ml. Divers facteurs, tels que des taux élevés de tyrosine où l'hétérozygotisme peuvent justifier cette augmentation. Néanmoins, ceci montre qu'une faible proportion d'enfants présente une élévation modérée et transitoire de phénylalanine sérique, et HSIA conclut à propos du test de Guthrie : "Cette méthode semble combiner une grande probabilité de détecter des enfants malades avec une faible fréquence de faux diagnostics positifs".

TABLEAU RECAPITULATIF DES 5 SITUATIONS PROPOSEES PAR BERRY
DANS LESQUELLES IL EXISTE UNE HYPERPHENYLALANINEMIE

Diagnostics & conduites à tenir	Phényl-alanine sanguine	Tyrosine sanguine	Acides aminés sanguins	Phényl-alanine urinaire	Ac.o. hydroxy phényl-acétique urinaire
Phénylcétonurie. Traitement immédiat par régime	>15 mg %	<5 mg %	5 mg %	>100 mg/l	+
Immaturité enzymatique. Traitement acide ascorbique ou résolution spontanée	5-15 mg %	>5 mg %	5 mg %	25-150 mg/l	0
Tyrosine ou galactosémie ou dysfonctionnement hépatique ou rénal. Traitement de ces affections.	5-20 mg %	>5 mg %	↑↑	50-300 mg/l	0
Phénylcétonurie atypique ou immaturité enzymatique ou hétérozygotie. Contrôles fréquents à faire	5-15 mg %	<5 mg %	5 mg %	<100 mg/l	0
Phénylcétonurie atypique ou immaturité enzymatique ou hétérozygotie. Traitement régime	>15 mg %	<5 mg %	5 mg %	<100 mg/l	0

Autres tests sanguins

Il existe encore d'autres méthodes de dosage plus précises de la phénylalanine dans le sang qui ont pour but essentiellement de confirmer des tests suspects ou positifs aux examens courants. Elles ne sont pas utilisées à grande échelle, car elles demandent des techniciens et un matériel spécialisés et sont donc plus coûteuses. Nous ne citerons que les plus utilisées, dont la méthode fluorimétrique de MAC CAMAN et ROBINS, la méthode de LADU et MICHAEL, basée sur la conversion de la phénylalanine en acides alphacétoniques avec la L-aminoacideoxydase du venin de serpent, le complexe enol-borate ainsi formé étant mesuré au spectrophotomètre, la méthode chromatographique sur colonnes de résine de Moore et Stein.

De même, l'épreuve de surcharge en phénylalanine, permet de dépister des cas suspects, en particulier chez les hétérozygotes.

Epreuve de surcharge en phénylalanine décrite par JERVIS

Cette méthode consiste à administrer à l'enfant ou à l'adulte 0,1 gramme par kilo de poids corporel de L-phénylalanine par la bouche et à faire des prélèvements sanguins une, deux et quatre heures après l'ingestion. Chez le sujet hétérozygote ou phénylcétonurique, on note une augmentation considérable et prolongée de la phénylalaninémie. L'absence d'augmentation de la tyrosine sanguine à cette épreuve est également caractéristique de la maladie reflétant clairement l'existence du bloc métabolique.

Valeur du test de GUTHRIE

Le grand avantage du test de Guthrie est sa précocité. Par ailleurs, il est plus sensible que les tests urinaires puisque ceux-ci ne décèlent qu'un cas sur 20.000 examens, alors que le test sanguin en détecte 1 sur 10.000.

MAC CREADY écrit : "Nos résultats suggèrent que la méthode de dépistage de Guthrie a une valeur réelle pour déceler le désordre de la phénylcétonurie avant que le nouveau-né quitte l'hôpital et à un moment ou l'on peut atteindre tous les enfants et assez précocément pour un traitement optimal. Nous voudrions donc plaider pour des programmes de dépistage des nouveau-nés plus étendus".

BIXBY, PALLATAO et PRYLES concluent après avoir utilisé le test de Guthrie que celui-ci est sûr et pratique pour l'examen de vastes populations.

Pour BICKEL, la mesure de l'augmentation de la phénylalanine dans le sang doit être préférée au test urinaire par le perchlorure de fer ou le phénistix comme critère diagnostique. Cette augmentation atteint déjà quelques jours après la naissance des valeurs notablement augmentées qui sont pathognomoniques pour la phénylcétonurie et il conclut : "La meilleure méthode de diagnostic précoce, est, à la maternité, le test de Guthrie. Il est spécifique et peut être fait sur des centaines de prélèvements dans un laboratoire central".

MOZZICONACCI écrit : "Il faut savoir que certains troubles du métabolisme de la phénylalanine ne peuvent être dépistés par des épreuves biologiques de routine, c'est-à-dire par la recherche d'acide phénylpyruvique urinaire par le perchlorure de fer ou le phénistix ; c'est pourquoi l'épreuve plus sensible proposée récemment par Guthrie rendre vraisemblablement les plus grands services dans les cas limites dont la détection précoce est d'autant plus importante que le régime peut ici faire espérer un développement psychomoteur sensiblement normal".

T R A I T E M E N T

Il n'y a qu'un traitement possible de la maladie ; c'est l'instauration d'une alimentation, dépourvue aussi complètement que possible de phénylalanine. Ce sont WOOLF et VULLIAMY de Londres, qui ont été les premiers à imaginer et à prescrire ce régime, suivis par BICKEL et BRAUDE, la même année. Actuellement, il constitue encore la seule thérapeutique de la phénylcétonurie.

Il est indispensable d'instituer un tel régime avant l'âge de un mois pour espérer un développement normal. Après ce délai, les chances de guérison décroissent rapidement.

KNOX a étudié la relation existant entre le développement mental des enfants exprimé en QI et la précocité du traitement et conclut : "Il y a une augmentation statistiquement significative dans le quotient intellectuel final que présentent les enfants traités précocément". Il estime qu'il existe une perte de cinq points exprimés en QI par dix semaines de retard au traitement et cette perte est plus importante dans les premières semaines de vie.

Il est très important de suivre ces enfants de très près par des contrôles urinaires et sanguins car un excès de régime peut être néfaste, même fatal, ceci surtout durant la première année. C'est la raison pour laquelle il est prudent d'hospitaliser les petits malades pendant la première année de régime.

La durée du traitement n'a pas encore été déterminée d'une manière précise. Elle varie selon les auteurs de 6 à 12 ans, ou même plus longtemps encore.

LE DEPISTAGE DE LA PHENYLCETONURIE DANS DIFFERENTS PAYS

A - En Europe

1) En Angleterre

L'Angleterre avait compris très tôt la nécessité d'un dépistage systématique de tous les nouveau-nés dès que les moyens de détection disponibles à l'époque, le perchlorure de fer et le phénistix, étaient en mesure de donner des résultats valables.

C'est ainsi qu'en 1957, un programme de dépistage fut institué à Londres sous la direction de WOOLF. Il fut demandé à chaque mère d'apporter un échantillon d'urine de son enfant au moment de la première visite post-natale, c'est-à-dire vers l'âge d'un mois. Le test au perchlorure de fer fut ainsi réalisé chez de nombreux enfants.

Depuis cette date, de tels programmes se sont répandus à travers toute l'Angleterre.

GIBBS et WOOLF rapportent les résultats d'un an de dépistage de 1958-1959 à Cardiff. Il a été demandé à toutes les mamans de la ville ayant des nourrissons âgés de trois semaines d'apporter un échantillon d'urine fraiche de leur bébé à la clinique de protection infantile. Les urines ainsi recueillies ont été conservées avec du chlorbutol et testées au perchlorure de fer à 5 %. Bien qu'il y ait eu 4.530 naissances à Cardiff, cette année là, seulement 1.192 échantillons d'urine ont été collectés et testés, les mères de 73 % d'enfants n'avaient pu recueillir les urines de leurs nourrissons. Un cas de phénylcétonurie a été découvert et le traitement a pu être commencé à l'âge d'un mois.

En 1959, les autorités sanitaires locales de Birmingham ont opté pour la réalisation à grande échelle de tests pratiqués de manière systématique pour la détection de la phénylcétonurie. On a testé les urines de chaque enfant âgé de 6 semaines au moyen de phénistix. Sur les 19.353 enfants nés à Birmingham, de 1959-1960, 18.981 ont été ainsi examinés. Deux cas de phénylcétonurie ont été diagnostiqués.

De même, dans le Devonshire pendant la même période (1959-1960), 6.571 urines de nourrissons ont été testées par le phénistix ; un cas positif a été dépisté.

Le dépistage systématique de la phénylcéronurie chez les nourrissons d'Edimbourg a été commencé mi-février 1960. Pendant cette année, 98,2 % des nourrissons âgés de 6 semaines ont été examinés. Des inspecteurs de santé instruits sur l'usage du phénistix ont exécuté les examens d'urine lors de visites organisées au domicile des enfants. En novembre, le premier test positif a été rapporté.

2) En Irlande

Parce que la fréquence de la phénylcétonurie semble particulièrement élevée dans les communautés de souche Irlandaise, l'Irlande a entrepris à partir de 1966 un programme de dépistage national sous la direction du Docteur CAHALANE ; il est basé sur la réalisation du test de Guthrie entre le 3° et le 7° jour de vie avec un contrôle sanguin à l'âge de 4 semaines. Des papiers filtres convenablement marqués, un vaccinostyle stérile pour le prélèvement de sang et des enveloppes affranchies d'avance et portant l'adresse du laboratoire d'analyses, sont distribués à toutes les maternités et à tous les médecins pratiquant l'obstétrique.

Sur 15.000 nouveau-nés examinés, jusqu'à présent, 2 cas de phénylcétonurie ont été découverts.

3) Au Danemark

Au Danemark parut en 1963, une circulaire émanant du Ministère de la Santé à l'adresse de tous les médecins leur demandant de pratiquer la réaction au Phénistix dans l'urine de tous les enfants âgés de 4 semaines.

De plus, depuis plusieurs années, tous les nouveau-nés ont été testés à deux reprises soit à l'hôpital, soit à domicile par des infirmières spécialisées. Le Phénistix utilisé pour l'examen des urines a été employé jusqu'à présent. Les enfants sont examinés à l'âge de 10 jours - puis à 5 semaines.

Cependant, la réaction urinaire peut encore être négative à cet âge et il est important de commencer le traitement avant un mois. Aussi, depuis quelques années, le "Seruminstitutet" de Copenhague sous la direction du Docteur E.LUND, utilise le test de Guthrie. Des milliers d'enfants sont ainsi examinés chaque année et dans un avenir proche ce test supplantera l'examen urinaire.

Le traitement des phénylcétonuriques est gratuit. Un hôpital spécialisé dans ce domaine, le "Kennedy Institute"sous la direction du Docteur E.WAMBERG a été ouvert récemment à Copenhague.

4) En Hollande

Comme le rapportent DOOR et NELCK, on pratique depuis 1959 l'examen systématique d'urine au moyen du phénistix chez tous les enfants âgés d'un mois. Un contrôle est réalisé le troisième mois.

5) En Belgique

Le Professeur Lucien GAROT nous fait part de la décision prise par l'oeuvre nationale de l'enfance de son pays, de procéder à la détection

systématique des cas de phénylcétonurie chez tous les nourrissons belges dans les trois premiers mois de la vie.

C'est ainsi qu'un programme de dépistage basé sur la recherche qualitative d'acide phénylpyruvique dans l'urine de tous les enfants âgés de 6 semaines fonctionne depuis 1964. Un contrôle urinaire est réalisé à l'âge de trois mois.

6) En Allemagne

A propos du dépistage systématique de la phénylcétonurie en Allemagne, BICKEL écrit en 1965 : "Nous utilisons depuis un an le test de Guthrie pour examiner les nouveau-nés des pays de Hesse, de Hanovre et de Brême. Pour le réaliser, on prélève trois gouttes de sang au talon de l'enfant au plus tôt le 4° jour de la vie ou mieux encore, le jour du départ de la maternité ; on les dépose sur le papier filtre de cartes tests qui sont envoyées chaque semaine à un centre d'examens. En un an, nous avons obtenu les résultats suivants : sur 7,019 nouveau-nés à terme et prématurés, 4 d'entre eux présentaient des concentrations de phénylalanine sanguine de 6 mg %. Des investigations supplémentaires découvraient 3 cas de phénylcétonurie". Et il conclut : "Ainsi, par un dépistage et un traitement précoce de la maladie, l'état économise annuellement 12 millions de marks qui représentent environ le coût d'un internement à vie et des soins nécessaires à un phénylcétonurique débile non diagnostiqué. Si l'on évalue le manque à gagner que représentent ces malades, l'économie s'élève à 62 millions et demi de marks ce qui est déjà fort intéressant".

7) En Pologne

Depuis quelques années, il existe en Pologne un programme de dépistage systématique de la phénylcétonurie. Il est sous la direction de

"l'Institut de la Mère et de l'Enfant" à Varsovie. Il est basé sur la réalisation du test de Guthrie dans les maternités ; le sang est prélevé entre le 5° et le 7° jour de vie, avant le départ de l'enfant. Un deuxième test de Guthrie est fait à l'âge de trois semaines.

8) En Hongrie

Il existe depuis quelques années un dépistage systématique par le "pyrutest" semblable au phénistix réalisé à domicile et dans les crèches.

9) En France

En France, un premier essai de dépistage systématique a été réalisé dans la région parisienne. A partir de janvier 1966, chacun des centres de protection maternelle et infantile (PMI) de la Seine fut approvisionné gratuitement en Phénistix, en nombre égal à celui des nourrissons inscrits compte tenu que chacun des enfants devait être testé à 2 reprises ; cette manière de procéder obligeait chaque centre à demander un réapprovisionnement au milieu de l'enquête et permettait ainsi de faire le point à ce mement. En moins d'un mois, du 15 janvier au 15 février 1966, l'enquête démarrait dans les 350 consultations de nourrissons du département de la Seine avec beaucoup de bonne volonté de la part des médecins et des équipes paramédicales.

En 6 mois, 15.000 enfants ont été testés à deux reprises différentes. Huit nourrissons présentèrent des réactions douteuses au Phénistix. Aucun ne fut confirmé phénylcétonurique. Par contre, dans la dernière semaine d'août le premier cas de phénylcétonurie fut découvert dans un centre de PMI du sud de Paris.

Mais pour être vraiment fructueux, le dépistage devrait porter sur tous les nouveau-nés du pays, ce qui, si l'on se fonde sur environ

900.000 naissances par an, ferait prévoir la détection d'environ 90 cas chaque année.

Aussi, MOZZICONACCI propose le dépistage suivant : "Il suffirait écrit-il, d'insérer dans le carnet de maternité qui est remis lors de chaque naissance à toute mère assurée sociale une bandelette de papier filtre réactif fixée à la feuille prévue pour l'examen médical du premier mois, lequel sans être obligatoire est nécessaire pour l'obtention des prestations attribuées à l'occasion de chaque visite médicale. Le médecin qui procéderait à l'examen du nourrisson n'aurait qu'à tester, séance tenante, les urines de l'enfant et en cas de réaction positive ou douteuse à l'adresser au centre de pédiatrie régional qui lui serait indiqué". L'auteur conclut : "Il est certain qu'il s'agit apparemment d'un grand effort pour un résultat numériquement faible, mais en dehors de toute considération de médecine sociale, le coût annuel d'une telle campagne de détection représente pour l'Etat une charge infiniment moindre que l'entretien de quelques dizaines d'arriérés pendant toute leur vie".

Tout récemment, un laboratoire privé (Evian-Jacquemaire) a lancé un vaste plan de dépistage de la phénylcétonurie utilisant le test de Guthrie englobant les maternités de plusieurs départements (Seine, Meurthe et Moselle, Côte d'Or).

Il fournit à toutes les cliniques intéressées une enveloppe non affranchie qui porte l'adresse du laboratoire installé à Evian et qui contient un vaccinostyle stérile dans une pochette en plastique et une feuille de papier filtre. La partie gauche de celle-ci est réservée au prélèvement. Elle porte six petits cercles d'un centimètre chacun à remplir avec le sang. Dans la partie droite elle porte les renseignements concernant l'enfant (nom, prénom, sexe, date de naissance, adresse, traitements en cours) ainsi que ceux notant les circonstances du prélèvement (n° du centre de PMI, nom et adresse du médecin, date du prélèvement) sur l'une des faces ; sur l'autre figurent les instructions pour le prélèvement

qui est effectué sur tous les nouveau-nés par piqûre au talon, la veille de leur départ de la maternité.

Mais ce programme vient seulement de commencer et ne fonctionne pas encore avec sa pleine efficacité.

C'est dans la région lyonnaise que le premier cas français de phénylcétonurie a été découvert lors d'un dépistage systématique de cette maladie en décembre 1966.

En effet, une telle campagne de dépistage utilisant le test de Guthrie a été organisée dès avril 1966 dans cette région et a effectivement commencé en juillet de cette même année. Tous les services des maternités hospitalières ont reçu des cartes de prélèvement et des vaccinostyles à usage unique. Une séance de démonstration a été organisée à l'intention du personnel prenant en charge la réalisation du prélèvement. Toutes les cartes de prélèvement sont centralisées auprès du service responsable de l'opération et sont acheminées au laboratoire de bactériologie qui effectue les tests.

On recueille le sang des nouveau-nés par simple piqûre stérile le jour de leur départ des maternités, ce qui a lieu en général 8 jours après la naissance. Le centre régional d'action sanitaire et sociale a obtenu une subvention du Conseil Général du département du Rhône et les laboratoires B.D. Mérieux ont apporté leur aide technique et financière. Le service de génétique de l'Hôtel-Dieu de Lyon a été chargé du contact avec les familles et des enquêtes généalogiques. Sur le plan pratique, et financier, il a été calculé, qu'il est moins coûteux de faire un dépistage sur les 800.000 enfants nés chaque année en France, que d'entretenir pendant toute leur vie les 80 phénylcétonuriques qui grossissent chaque année le nombre d'arriérés mentaux.

En Alsace, un programme de dépistage de la phénylcétonurie basé sur la recherche systématique d'une hyperphénylalaninémie chez tous les nouveau-nés avant leur sortie de maternité, par la méthode de Guthrie est mis sur pied.

L'équipe affectée à sa réalisation dispose d'un laboratoire de l'institut de chimie biologique de la faculté de médecine de Strasbourg. Placée sous l'autorité du Professeur MANDEL, elle comprend un médecin généticien, deux techniciens de chimie biologique et une secrétaire.

Les médecins de la protection maternelle et infantile d'Alsace et de la Moselle sont associés à ce programme et chargés d'organiser le dépistage à partir des maternités de leurs départements respectifs.

Ainsi, dans toutes les maternités du Bas-Rhin, du Haut-Rhin et de la Moselle, des prélèvements de sang sont effectués chez tous les nouveau-nés par piqûre au talon, au moyen d'un vaccinostyle stérile et avec une asepsie rigoureuse, la veille de leur départ. Le sang sera recueilli sur une feuille de papier filtre portant l'identification du bébé. Chaque jour l'ensemble des prélèvements des différentes maternités est envoyé au laboratoire effectuant le test.

En cas de découverte d'une réaction positive, des investigations complémentaires sont entreprises en vue de préciser le diagnostic.

Chaque cas de phénylcétonurie est porté à la connaissance du conseiller régional de pédiatrie, ainsi qu'à celle du médecin traitant. Une enquête familiale est également mise en route afin de détecter d'autres sujets malades ou des hétérozygotes porteurs de la tare.

Dans un proche avenir, un deuxième examen sera réalisé chez tous les nouveau-nés âgés de 6 semaines lors des consultations de nourrissons. On utilisera un test urinaire en l'occurrence en appliquant une bandelette de Phénistix sur un lange mouillé. Ce deuxième contrôle permettra de détecter les malades ayant présenté un test de Guthrie négatif lors du premier examen.

10) <u>En Suisse</u>

La Suisse est elle aussi à l'avant garde du progrès puisque depuis 1965, des plans de détection systématique de la phénylcétonurie au moyen du

test sanguin, sont appliqués à grande échelle dans les cantons de la confédération helvétique. Le centre de dépistage principal se trouve à la clinique infantile de Zurich sous la direction du Professeur PRADER et du Docteur RAMPINI.

En novembre 1965, tous les médecins du Canton de Zurich reçurent une circulaire leur rappelant brièvement la nature de la maladie qu'ils étaient appelés à dépister et les invitant à coopérer à cette grande tâche commune dans les termes suivants : "Dans quelques semaines doit être institué avec le soutien de la direction cantonnale de la santé dans tous les hôpitaux possédant des services de maternité, un test simple pour la détection précoce de la phénylcétonurie. Celle-ci n'est possible que si tous les nouveau-nés font l'objet d'un dépistage systématique de la maladie. L'examen de chaque nouveau-né par le test de Guthrie doit être considéré comme une obligation morale ; les dépenses de temps et l'utilisation de moyens financiers sont minimes en comparaison de celles occasionnées par l'internement à vie et le soin des débiles mentaux".

Depuis cette date, le dépistage s'est étendu à un certain nombre d'autres cantons suisses qui envoyent leur matériel à la clinique infantile de Zurich. De plus, d'autres cliniques infantiles notamment celles de Berne sont en train de monter leur propre laboratoire d'examens.

B - En Amérique du Nord

1) Aux Etats-Unis

Dans l'Etat du Maine, un programme de dépistage systématique fonctionne depuis 1957. L'examen par le perchlorure de fer, soit d'un lange imprégné d'urine pour les bébés, soit d'un échantillon d'urine pour les enfants plus âgés est réalisé . Au "Child health conferences" on conseille de faire ces tests quand les enfants sont âgés de 4 à 6 semaines. Le Docteur

ELLA LANGER demande à tous les médecins de considérer l'analyse des urines pour la détection de la phénylcétonurie comme faisant partie de l'examen de tout nourrisson. Il suggère même de répéter les tests négatifs une ou deux fois pendant les premiers mois. Il insiste pour que des efforts soient faits afin d'obtenir l'incorporation du test de Guthrie qui est simple et peu onéreux dans l'examen complet de tout enfant avant son départ de la maternité. Selon lui, "du point de vue de la santé publique, la prévention de l'internement à vie d'un débile mental éventuel représente une économie substancielle, mais plus importante encore est la profonde satisfaction de voir se développer normalement un enfant".

Dès 1965, reconnaissant la nécessité d'une détection et d'un traitement précoce dans la prévention de l'arriération mentale due à la phénylcétonurie, le "Committee on maternal and child care" de l'Arkansas recommande de faire le test de Guthrie chez tous les enfants peu après leur naissance. Le prélèvement sanguin est fait à la maternité juste avant le départ du nouveau-né, ceci 24 heures au moins après la première alimentation lactée. Un contrôle par un deuxième examen sanguin à l'âge de 4 ou 6 semaines est recommandé. Il permet de dépister les phénylcétonuriques ayant des concentrations basses ou limites de phénylalanine dans le sang pendant les premiers jours de vie, ou de confirmer les tests positifs au premier examen.

Dans l'Etat d'Iowa, une loi selon laquelle chaque nouveau-né devra être testé pour la phénylcétonurie aussitôt que possible après la naissance a été promulguée en 1965. Elle a été établie de manière à ce que le dépistage systématique soit fait à un moment où les examens pratiqués sont sûrs et avant que les enfants malades soient atteints de manière irréparable. Il est effectué avec succès au moyen du test de Guthrie. Le "Committee on prevention and diagnosis of the Iowa task force to combath mental illness" recommande de ne pratiquer le test que 48 heures après la première alimentation lactée chez les enfants nourris au biberon et à

l'âge d'une semaine chez ceux nourris au sein.

Un deuxième examen systématique par le même procédé devra être fait à l'âge de 4 ou 6 semaines, pour contrôler les faux négatifs qui ont pu se produire dans la période néo-natale.

"La promulgation en 1965 de la loi se rapportant à la phénylcétonurie au chapitre 372 de la législation du Wisconsin marque un jalon très important dans la protection de la société contre une forme d'arriération mentale" écrit DREW de Milwaukee. Il insiste sur l'aspect financier de l'application de cette loi dans les termes suivants : "La dépense financière liée à l'application de la loi est faible en comparaison de celle nécessaire à l'entretien d'un phénylcétonurique. De plus, l'affliction d'une famille ayant un enfant débile ne peut être estimée en dollars".

Le chapitre 146.02 de la loi s'adresse au corps médical en stipulant :

1) le médecin soumettra chaque enfant né dans un hôpital ou une maternité à un test pour la phénylcétonurie comme l'ordonne le "State Board of health" avant son départ de la clinique.
2) les tests pratiqués seront déterminés par le "State board of health" et seront réalisés dans les laboratoires agréés par lui.
3) Cette clause ne sera pas appliquée si les parents de l'enfant s'y opposent arguant une incompatibilité avec leurs principes religieux.

Le "State Board of health" a été chargé de l'organisation de ce programme ; il a désigné le test de Guthrie pour le dépistage des nouveau-nés et à établi un système de contrôle des laboratoires réalisant les examens. Il existe actuellement 39 de ces laboratoires agréés.

La loi telle qu'elle a été promulguée ne prévoit pas de fonds pour le paiement des tests. Ils sont laissés à la charge des parents. Une infirmière employée par le "State Board of health" s'occupe de l'enregistrement de tous les cas de phénylcétonurie et de l'enquête consécutive aux cas suspects. Le Lofenalac, aliment spécial et essentiel pour le traitement

de ces cas est fourni gratuitement aux familles indigentes.

Il est recommandé de ne pratiquer les tests qu'après 2 jours au minimum d'alimentation lactée pour éviter les résultats faussement négatifs. Bien que la maladie soit relativement rare, le fait de sauver un enfant vaut la peine tant du point de vue humanitaire qu'économique. Un enfant en bonne santé est une joie pour les parents et un gain pour la société.

"Le Delaware State board of health" avec la collaboration de la "Delaware's Association for retarded children", considérant la méthode de Guthrie comme une étape importante vers la détection précoce de la phénylcétonurie et, donc, comme un nouvel outil dans la prévention de l'arriération mentale, participe depuis 1962 au programme national de dépistage de cette maladie chez le jeune enfant. Les fonds nécessaires à sa réalisation sont fournis par les deux organismes précités. La méthode utilisée est celle de Guthrie. Le prélèvement de sang est effectué à la maternité le jour du départ de l'enfant c'est-à-dire en général le 3° jour après la naissance. Il est envoyé au laboratoire du "State board of health". Plus tard, chaque mère envoie au laboratoire, pour être testé, un prélèvement d'urine de son enfant âgé de trois semaines. Il est utilisé comme contrôle car, au moment de l'examen, il y a pu ne pas y avoir assez de phénylalanine dans le sang pour obtenir un résultat positif. Tous les hôpitaux dans cet Etat participent au programme.

Dès mi-juillet 1962, le programme national de dépistage, financé par le "children's bureau" est étendu à toutes les maternités de l'Etat du Massachusset. Il est basé sur la réalisation du test de Guthrie. Le sang étant prélevé à la maternité le 4° ou 5° jour après la naissance avant le départ du nouveau-né. La participation des hôpitaux à ce programme fut rapidement importante, d'autant plus que trois cas positifs furent découverts dès les quatre premiers mois de dépistage. Aussi, depuis l'hiver 1962, toutes les maternités de cet Etat adhèrent au programme.

Afin de déceler des cas éventuellement négatifs au premier examen un contrôle est pratiqué sur les urines des nouveau-nés 14 jours après la naissance. Sur les 53.000 tests effectués, 9 cas positifs confirmés de phénylcétonurie furent découverts.

Dans l'Etat de l'Ohio, un programme de dépistage systématique a été institué depuis 1958. De petites trousses contenant plusieurs pièces de papier filtre absorbant furent distribuées à toutes les mères pendant leur séjour en maternité. On leur demanda de placer le papier filtre dans le lange de leur enfant à l'âge de 4 ou 6 semaines, de le laisser sécher après imprégnation par l'urine et de l'envoyer à la clinique infantile où il fut testé par le perchlorure de fer ou le Phénistix. Sur 10.000 examens ainsi réalisés un cas positif fut découvert.

Mais depuis 1961 : "L'American Academy of pediatrics committee on foetus and newborn" recommande l'utilisation du test de Guthrie chez tous les nouveau-nés avant leur départ de la maternité. Aussi un tel programme fonctionne depuis lors dans cet Etat.

Dans l'Etat de New York, notamment à Buffalo et à Niagara Falls City, un programme de dépistage systématique de la phénylcétonurie est appliqué. Il comprend deux parties :

1) le test de Guthrie pour tous les nouveau-nés des maternités la veille de leur départ,
2) Un examen de contrôle à l'âge de 2 ou 3 semaines au moyen d'un papier filtre imprégné d'urine, séché et envoyé au laboratoire.

Le papier filtre est distribué aux mères dans les maternités ; au laboratoire l'urine est testée par le perchlorure de fer ou le phénistix.

En Californie, notamment à Los Angeles, on pratique depuis 1957 le dépistage systématique de la phénylcétonurie chez tous les enfants de

moins d'un an séjournant dans les crèches. Le test utilisé consiste à déposer une goutte de solution de perchlorure de fer à 10 % sur un lange fraichement mouillé. Environ 35.000 à 45.000 enfants sont ainsi testés chaque année. Mais, depuis 1966, on a remplacé ce procédé par la réalisation du test de Guthrie sur le sang de tous les nouveau-nés avant leur départ de la maternité.

Dans l'Illinois (Chicago), HSIA, LITWACK et O'FLYNN rapportent que depuis 1962, un programme de dépistage pour la détection précoce de la phénylcétonurie est organisé, englobant tous les nouveau-nés des maternités de cet Etat. Le sang est prélevé le 3° ou le 4° jour de la vie avant le départ des nouveau-nés de la clinique.

Afin d'éviter la répétition monotone de la description d'un même système, signalons que 40 des 52 Etats des USA participent actuellement à un veste programme national de dépistage de la phénylcétonurie.

Il comprend, comme l'ont montré les exemples ci-dessus, la réalisation du test de Guthrie sur le sang de tous les nouveau-nés des maternités, le jour de leur départ. Dans la plupart des Etats, un deuxième contrôle est organisé, soit au moyen de tests urinaires (perchlorure de fer ou Phénistix) soit grâce à un deuxième examen sanguin. Il permet de détecter les cas ayant échappés au premier examen.

Selon une enquête récente, englobant 40 Etats, sur 2.205.006 tests de Guthrie réalisés, 203 cas de phénylcétonurie ont été découverts (voir tableau n° 2).

Tableau n° 2

DEPISTAGE DE LA PHENYLCETONURIE
CHEZ LES NOUVEAU-NES DES ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Etat	Nombre de nouveau-nés testés	Nombre de cas trouvés
Alabama	21.752	3
Californie	60.169	7
Colorado	12.000	0
Connecticut	115.108	11
Delaware	29.115	1
Georgie	31.800	4
Idaho	22.000	1
Illinois	55.141	4
Iowa	316	0
Louisianne	49.000	3
Maine	39.000	2
Maryland	30.400	11
Massachusetts	338.726	35
Michigan	95.500	4
Minnesota	129.533	9
Missouri	40.226	4
Montana	19.289	2
Nebraska	6.990	2
Nevada	21.000	5
New Hampshire	28.000	1
New Jersey	107.410	1
New Mexico	13.977	1
New York	173.238	13
North Dakota	35.000	3
Ohio	129.160	13
Oklahoma	13.035	3
Oregon	66.000	6
Pensylvanie	260.037	14
Puerto Rico	2.153	0
Rhode Island	27.020	8
South Carolina	34.307	2
South Dakota	5.746	0
Tennessee	16.932	9
Texas	85.000	8
Vermont	5.577	1
Virgin Islands	565	1
Virginia	21.112	3
Washington	17.345	6
West Virginia	9.411	0
Wisconsin	36.916	4

Suite du tableau n° 2

Total des nouveau-nés examinés :	2.205.006
Total des cas trouvés :	203
Fréquence :	1/10.862

Résultats d'une enquête faite en février 1966 et englobant tous les nouveau-nés examinés par le test de Guthrie à partir du 31 décembre 1965.

Note : Tableau emprunté au Docteur GUTHRIE R. dans son article "Laboratory Screening and diagnosis" dans la revue Proceedings of international Conference of inborn errors of metabolism. Publié en mai-juin 1966.

2) Au Canada

En novembre 1960, le "Central Research Committee of the college of general practice of Canada" demanda à tous ses membres de participer à un vaste programme de détection de la phénylcétonurie. Il envoya à chacun d'entre eux un flacon en plastique contenant du perchlorure de fer et des Phénistix, ainsi qu'une notice explicative et un carnet pour l'enregistrement des résultats.

Le programme de dépistage mis sur pied consistait en un examen d'urine des enfants en général âgés de 6 semaines, au moment de la première consultation au cabinet du médecin.

Cinq cas de phénylcétonurie furent ainsi découverts parmi 43.340 nourrissons testés entre 1961 et 1962.

Cependant, depuis 1965, la réalisation de tests sanguins remplace le dépistage urinaire. On utilise soit le test de Guthrie, soit l'analyse chromatographique de petites quantités de sang selon la méthode de Scriver.

Les prélèvements ont lieu à la maternité par simple piqûre au talon chez tous les nouveau-nés le jour de leur départ, c'est-à-dire en général 5 joursaprès la naissance.

PARTINGTON insiste sur la nécessité d'un deuxième contrôle sanguin à l'âge de 3 ou 4 semaines ; ce dernier peut être remplacé par la recherche d'acide phénylpyruvique dans l'urine avant l'âge de trois mois.

GELINAS, un autre auteur canadien, considérant l'aspect financier du dépistage écrit : "Nous pouvons conclure que si un programme de dépistage est onéreux, son absence l'est encore davantage".

C - Au Moyen-Orient

Depuis 1964, fonctionne en Israel un programme de dépistage systématique de la phénylcétonurie au moyen du test de Guthrie.

Avant son entreprise, tous les hôpitaux et toutes les maternités furent informés du projet et invités à y participer par une lettre du Ministère de la Santé de Jérusalem.

On prélève du sang à tous les nouveau-nés des maternités le jour de leur départ c'est-à-dire 3 ou 5 jours après la naissance, sur du papier filtre épais portant l'identification de l'enfant. Les prélèvements sanguins ainsi obtenus sont envoyés toutes les semaines à la "Phénylketonuric Unit du Tel Hashomer Government Hospital" centre principal d'examen où les taux de phénylalanine supérieurs à 4 mg % sont considérés comme suspects.

Avec la participation de 29 des 31 maternités existant en Israel, 21.113 tests de Guthrie furent effectués entre avril 1964 et mars 1965 ; 3 cas de phénylcétonurie furent détectés.

D - En Australie

PITT note qu'un programme de dépistage systématique, utilisant les tests urinaires (perchlorure de fer et Phénistix) sur des papiers filtres séchés, existe depuis 1961 en Australie.

Il rapporte les résultats du dépistage dans l'ensemble des Etats d'Australie entre 1963-1964 (New South Wales, Victoria Queensland, South Australia, Tasmanie). 312.500 nourrissons ont été testés, 13 phénylcétonuriques ont été détectés.

A partir de 1964, un programme de dépistage pilote utilisant le test de Guthrie dans les maternités a été entrepris dans le Victoria State.

Selon PITT, le prix de revient du test de Guthrie est sensiblement le même que celui des tests urinaires. Or, comme il est mieux adapté à la détection de la maladie, il supplantera bientôt les tests urinaires en Australie.

DEPISTAGE DE LA PHENYLCETONURIE PAR LE TEST DE GUTHRIE A TRAVERS LE MONDE

Pays	Nombre de cas testés	Nombre de cas trouvés
Australie	479	0
Belgique	7.608	5
Canada	65.898	6
Danemark	12.500	0
Allemagne	62.479	8
Irelande	15.000	2
Israël	65.158	5
Nouvelle Zélande	1.840	0
Pakistan	5.481	0
Pologne	130.912	21
Ecosse	7.277	0
Suède	21.505	1
Suisse	4.721	0
Yougoslavie	23.635	3
Total	424.493	
Fréquence : 1 sur 8.323.		

Résultats d'une enquête faite auprès des différents laboratoire en avril 1966 et portant sur tous les tests effectués à partir du 31 décembre 1965.

Note : Tableau emprunté au Docteur GUTHRIE R. dans son article "Laboratory screening and diagnosis"dans la revue Proceedings of international conference of inborn errors of metabolism. Publié en mai-juin 1966.

MISE A JOUR POUR 1967

Chiffres recueillis au Congrès de l'Association Internationale pour l'Etude Scientifique de l'Arriération Mentale - Montpellier, septembre 1967.

Belgique		32.000	test de Guthrie	-	7	cas de PCU trouvés
		180.000	Phénistix (Centre National de l'Enfance)		20	" " "
Israël		110.535	Guthrie		42	" " "
New Zeland		50.000	Phénistix		4	" " "
Pakistan		10.000	Guthrie		1	" " "
Pologne		130.912	Guthrie		21	" " "
Ecosse de l'Est		18.000	Phénistix		10	" " "
Ecosse de l'Ouest		41.000	Phénistix		4	" " "
Yougoslavie		100.000	Guthrie (en 2 ans)		6	" " "
Italie			en 1965, Phénistix (nombre de tests non connu)		15	" " "
Italie			en 1966, Phénistix (nombre de tests non connu)		4	" " "
France :	Région Parisienne	60.000	Phénistix en 1966		4	" " "
		20.000	Guthrie début 1967		2	" " "
	Région Lyon	5.000	Guthrie		1	" " "
		6.000	Guthrie (en 1 an)		1	" " "

C O N C L U S I O N

La phénylcétonurie, maladie causée par un trouble inné du métabolisme de la phénylalanine, occasionnant une débilité mentale grave, atteignant un enfant sur 10.000, peut être évitée par un traitement diététique qui a pour but de restreindre la phénylalanine de l'alimentation.

Or, pour être pleinement efficace un tel traitement doit être instauré avant l'âge d'un mois. Cependant les petits phénylcétonuriques ne se distinguent apparemment pas des enfants sains, les premiers signes évocateurs de la maladie ne se manifestant que bien plus tard, alors que des désordres irréversibles sont installés. Il existe néanmoins dans le sang et dans les urines de ces enfants une augmentation pathologique de composés chimiques qui peuvent être mis en évidence par des moyens simples. Il est donc indispensable de faire un examen systématique de sang ou d'urine à tous les nouveau-nés avant l'âge d'un mois.

Nous avons vu en détail les différents tests à notre disposition dont les principaux sont d'une part ceux recherchant l'acide phénylpyruvique dans l'urine au moyen du perchlorure de fer ou du phénistix, d'autre part ceux qui mettent en évidence une hyperphénylalaninémie pathologique et dont le plus utilisé est le test mis au point par Guthrie.

Comme nous l'avons longuement étudié, les premiers, bien que fort simples et peu coûteux, présentent bien des inconvénients s'ils ne sont pas appliqués avec soin et selon un protocole rigoureux. De plus, leur manque de fidélité lié à l'absence d'acide phénylpyruvique dans l'urine des jeunes enfants jusque vers 4 ou 6 semaines, leur fait préférer les tests sanguins. Ils possèdent les avantages des examens d'urine, tout en n'en ayant pas leurs inconvénients.

A l'heure actuelle, seul le test de Guthrie pratiqué chez tout nouveau-né avant son départ de la maternité est parfaitement adapté à un dépistage de masse de la phénylcétonurie.

Il est important de n'entreprendre le traitement qu'après investigations complémentaires confirmant l'existence de la maladie.

Un contrôle urinaire ou sanguin est souhaitable chez tous les nourrissons vers l'âge de trois à six semaines afin de dépister les cas négatifs au premier examen.

De nombreux pays à travers le monde ont entrepris de vastes campagnes de détection systématique de la maladie. Le test de Guthrie est de plus en plus utilisé.

Toutes les statistiques disponibles actuellement soulignent l'intérêt tant moral que financier de telles campagnes de prophylaxie contre la phénylcétonurie.

VU
STRASBOURG, le 10 mai 1968

Le Président de Thèse
Signé : P.MANDEL

VU ET APPROUVE
STRASBOURG, le 13 mai 1968

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Signé : J.CLAVERT.

BIBLIOGRAPHIE

ALLAN J.D. et al. : Phenylketonuria.
Brit. Med. J., 5355 (1963), p. 498.

ALLEN R.J. et al. : Urinary phenylpyruvic acid in phenylketonuria
J.A.M.A., 188 (1964), p. 720-724.

ALLEN R.J., HEFFELFINGER J.C. : Phenylalanine hydroxylase activity in newborn infants.
Pediatrics (1964), p. 512-525.

ALLEN R.J., GIBSON R.M. : Phenylketonuria with normal intelligence
Amer. J. Dis. child, 102/1 (1961), p. 115-122.

ALVAREZ D.A. : Delaware's phenylketonuria early detection and screening program.
Delaware Med. J., 35 (1963), p. 232-234.

AMIEL C. : Oligophrénie phenylpyruvique.
Maternité, 13 (1964), p. 29-34.

ANDERSON J.A., FISCH R., MILLER E., DOEDEN D. : Atypical phenylketonuria heterozygote.
J. Pediat., 68 (1966), p. 351-360.

ASHLEY C.H., BRANDON G.R. : Phenylketonuria detection. Letter to the editor.
Pediatrics, 36 (1965), p. 454-455.

BERRY H.K., RUBINSTEIN J., SIMON H.D. : Evaluation of screening test for phenylketonuria in a diagnostic clinic for retarded children.
Amer. J. Ment. Defic., 68 (1963), p. 49-53.

BERRY H.K., SUTHERLAND B.S., UMBARGER B. : Diagnosis and treatment interpretation of results of blood screening studies for detection of phenylketonuria.
Pediatrics, 37 (1966), p. 102-106.

BERRY H.K., SUTHERLAND B.S., GUEST G.M. : Cincinnati phenylketonuria detection program. A progress note.
J.A.M.A., 178 (1961), p. 842.

BERRY H.K., GRANGER M., SCHEEL C. : Detection of phenylketonuria. An institutional screening program.
J. Nerv. Ment. Dis., 137 (1963), p. 577-581.

BERRY H.K., SUTHERLAND B.S., GUEST G.M. : A simple method for detection of phenylketonuria.
J.A.M.A., 167 (1958), p. 2189-2190.

BERRY H.K. : Procedures for testing urine specimens dried on filter paper.
Clin. Chem. 5 (1959), p. 603-608.

BERRY H.K. : Testing of newborn siblings in phenylketonuric families
J.A.M.A., 189 (1964), p. 641-642.

BERRY H.K. : Detection of phenylketonuria. Report of a large scale case finding program in Cincinnati.
Ohio Med.J.571 (1961), p. 1001.

BESSMAN S.P., : P.K.U. laws. A model for the future ?
Maryland Med. J., 15 (1966), p. 145-146.

BESSMAN S.P. : Some biochemical lessons to be learned from phenylketonuria.
J. Pediat., 64 (1964), p. 282-284.

BESSMAN S.P., KEYA R. : A new abnormality of tryptophan metabolism in phenylketonuria.
Amer. J. Dis. Child 98/2 (1959), p. 563-564.

BESSMAN S.P., WAPNIR R., DUE D. : Amine metabolism in phenylketonuria.
Phenylketonuria and allied metabolic diseases, 1 st. ed. 239 pp.
Washington, Anderson, Swaiman 1967.

BESSMAN S.P. : The implication of the drive for screening.
Phenylketonuria and allied metabolic diseases, 1 st. ed. 239 pp.
Washington, Anderson, Swaiman, 1967.

BICKEL, H. : Früherfassung der phenylketonurie
Wschr. Kinderheilk., 144 (1966), p. 23-25.

BICKEL H., GRUTER W. : Prophylaxe und Behandlung der Phenylketonurie. Eine Zwischenbilanz.
Dtsch. Med. Wschr., 86 (1961), p. 39-42.

BIXBY E.M., PALLATAO L.G., PRYLLS C.V. : Evaluation of the bacillus subtiles inhibition assay technic as a screening procedure of phenylketonuria.
New Engl. J. Med., 268 (1963), p. 648-651.

BLEHOVA J. : Incidence de la phénylcétonurie en Bohême et Moravie.
Csl. Pediat. Praha, 14 (1959), p. 498-503.

BOGER W.P., GAVIN J.J. : Phenylketonuria II ; Detection by Guthrie test screening.
Penn. Med. J., 68 (1965), p. 38-40.

BOISSE J. : Problèmes nouveaux et perspectives de la phénylcétonurie.
Presse Méd., 74/49 (1966), p. 4541-4546.

BONIFACE L. : Les problèmes du dépistage et du diagnostic biologique précoce de la phénylcétonurie.
Lille Méd., 11 (1966), p. 719-725.

BOYDS M.M. : Phenylketonuria. City of Birmingham screening survey program.
Brit. Med. J., 5228 (1961), p. 771-773.

BRIMBLECOMBE F.S., BLAINEY J.D., STONEMAN M.E. : Dietary and biochemical control of phenylketonuria.
Brit. Med. J., 5255 (1961), p. 793-798.

CANTOR S.J. : Phenylketonuric oligophrenia with notes on a new case and a report of laboratory investigations in a earlier case.
Med. J. Australia (1952), p. 69-71.

CENTERWALL W.R. : Phenylketonuria among the mentally retarded in India
Lancet, 2 (1966), p. 193-4.

CENTERWALL W.R. : Correspondance to the editor.
J.A.M.A., 165 (1957), p. 2219.

CENTERWALL W.R., CENTERWALL S.A. : Phenylketonuria. (Folling disease). The story of its discovery.
J. Hist. Med., 16 (1961), p. 292-296.

CHRISTEN J.P. : Etude de deux cas d'idiotie phenylpyruvique traités par un régime pauvre en phénylalanine.
Helv. Pediat. Acta, 14 (1959), p. 271-281.

COFFELT R.W. : Unexpected finding from a P.K.U. newborn screening program.
Pediatrics, 34 (1964), p. 889-890.

COHEN B.E. : Phenylketonuria in Yemenite Jews.
Pediatrics, 32 (1963), p. 1069-1073.

COLIN J., POLONOVSKI C.: Explorations biologiques en pédiatrie. Paris, Expansion scientifique française, 1963.

COOPER J.D. : The role of government and legislation in management of problems in medicine.
Phenylketonuria and allied metabolic disease, 1 st. ed. 239 pp., Washington, Anderson, Swaiman, 1967.

CUNNINGHAM G.C. : Phenylketonuria early detection, diagnosis and treatment.
Calif. Med., 105 (1966), p. 1-7.

DEISHER R.W., BALKANY A.F. : Phenylketonuric families in Washington State. A survey.
Amer. J. Dis. Child., 103 (1962), p. 818-821.

DE MENIBUS C.H., GRAIC F., LEMONNIER A., FLEURY J. : Les enfants de mère phénylcétonuriques.
Ann. Pediat., 36 (1967), 617.

DENNISTON J.C. : Children of mothers with phenylketonuria.
J. Pediatrics, 63 (1963), p. 461-462.

DODINVAL J., VERSIE P. : Dosage de l'acide phénylpyruvique dans l'urine des malades atteints d'oligophrénie phénylpyruvique (phénylcétonurie).
Ann. Biol. Clin. (Paris), 23 (1965), p. 333-351.

DREW F.E. : The P.K.U. Law.
Wisconsin Med.J. 65 (1966), p. 283-384.

DRY J. : Troubles cérébraux d'origine enzymatique. A propos du traitement de l'oligophrénie phénylpyruvique.
Progr. Med. Paris, 90 (1962), p. 542-545.

EFRON M.L. : Aminoaciduria.
New Engl. J. Med., 272 (1965), p. 1058-1107.

FARQUAR J.W., KANSAS E.T., TAIT H.P. : Problems of routine screening for phenylketonuria.
Lancet 2 (1962), p. 498-500.

FISCH R.O., WALKER W.A. : Prenatal and postnatal developmental consequences of maternal phenylketonuria.
Pediatrics, 37 (1966), p. 979-986.

FRANÇOIS R., PICAUD S., BEAUPERE A., QINCYL, LATER R. : Oligophrénie phénylpyruvique.
Pédiatrie, 16 (1961), p. 809-831.

FRANKENBURG W.K. : A positive P.K.U. screening test, what does it mean ?
Rocky Mountain Med. J., 63 (1966), p. 31-34.

FRISCHKNECHT L. : Zur Frühdiagnose der oligophrenia phenylpyruvica.
Schweiz. Med. Wschrschr., 85 (1955), p. 969-70.

GELINAS G.P. : Phenylketonuria. A public health program for diagnosis and treatment.
Canad. J. Public health 53 (1962), p. 507-510.

GIBBS N.K., WOOLF L.J. : Test for phenylketonuria. Results of one year program for its detection in infancy and among mental defectives.
Brit. Med. J., 5151 (1959), p. 532-535.

GONCERCEWICZ M. : Etude du métabolisme d'un système enzymatique dans la phénylcétonurie.
Rev. Med. Liège 21 (1966), p. 1-6.

GOROT L. : Le dépistage de la phénylcétonurie.
L'Enfant 3 (1964), p. 189-195.

GUEST G.M., BERRY H.K., RUBINSTEIN J. : Newborn siblings in families know to have hereditary disorders. Diagnostic procedures.
J.A.M.A., 181 (1962), p. 439-440.

GUROFF G., ABRAMOWITZ A. : A simple radioisotope assay for phenylalanine hydroxylase.
Analytical biochemistry 19 (1967) p. 548-555.

GUTHRIE R. : A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large population of newborn infants.
Pediatrics, 32 (1963), p. 338-343.

GUTHRIE R. : Laboratory screening and diagnosis.
Proceedings of international conference on inborn errors of metabolism (1966), p. 17-29.

HANSTED C. : Phenylketonuria.
Acta Pediat. Scand. (Stockholm), 53 (1959), p. 422-425.

HASSAN M.M. : Phenylketonuria in a Sudanese family
J. Pediat. 64 (1964), p. 282-4.

HEFFELFINGER J.C., LAGRO R.J. : False negative urine tests in survey for phenylketonuria.
Pediatrics 25 (1960), p. 1086-7.

HORMUTH R. : Organization of community services in phenylketonuria.
Phenylketonuria and allied metabolic diseases, 1 st. ed. 239 pp. Washington, Anderson, Swaiman, 1967.

HOWELL R.R., LADU B.N. : Diagnosis of phenylketonuria. Detection and interpretation of elevated serum phenylalanine levels.
Amer. J. Dis. Child. 104 (1962), p. 559-561.

HSIA D.Y.Y., BERMAN J.L., SLATIS H.M. : Screening newborn infants for phenylketonuria.
J.A.M.A., 188 (1964), p. 203-206.

HSIA D.Y.Y., LITWACK M., O'FLYNN M. : Serum phenylalanine and tyrosine levels in the newborn infants.
New Eng. J. Med., 267 (1962), p. 1067-1070.

HSIA D.Y.Y. : Screening tests for the detection of phenylketonuria. Homozygotes and heterozygotes.
Phenylketonuria and allied metabolic diseases 1 st. ed. 239 pp. Washington, Anderson, Swaiman 1967.

HUDSON F.P., DICKINSON R.A., IRELAND J.T. : Experiences in the detection and treatment of phenylketonuria.
Pediatrics 31, 1 (1963), p. 47-57.

HUDSON F.P. : "Phenistix" testing for babies.
Brit. Med. J., 2 (1963), p. 1416.

HUMBEL R. et BERNARD P. : Le diagnostic biochimique de l'oligophrénie phénylpyruvique.
Encéphale 55 (1966), p. 170-188.

JERVIS G. : Owerall view of our biochemical knowledge of P.K.U.
Phenylketonuria and allied metabolic disease, 1 st. ed. 239 pp. Washington, Anderson, Swaiman, 1967.

JEUNE M., ROBERT J.M., COTTE J., COLLOMBEL C. : Dépistage systématique précoce dans la région Lyonnaise de la phénylcétonurie par le test de Guthrie.
Lyon Méd., 99/27 (1967), p. 7-17.

JOB J.C., BURI F.F. : Maladies du système nerveux central liées à un trouble congénital du métabolisme des protides.
Arch. Franç. Péd., 20 (1963), p. 47.

KANG H., PAINE R.S. : Elevation of plasma phenylalanine levels during pregnancies of women heterozygous for phenylketonuria.
J. Pediat., 63 (1963), p. 283-289.

KATZ H.P., MENKES J.H. : Phenylketonuria occuring in an American Negro.
J. Pediat., 65 (1964), p. 71-74.

KAUFMAN S. : Studies on the mechanism of the enzymatic conversion of phenylalanine to tyrosine.
J. Biol. chem., 234 (1959), p. 2677.

KIVIMAKI T., PALO J. : Phenylketonuria. Report of third diagnosed case in Finland.
Duodecim, 82 (1966), p. 983-6.

KLEINMANN D.S. : Phenylketonuria and Guthrie inhibition assay screening procedure. Summary of Meeting of consultants to California State departement of public health.
Pediatrics, 32 (1963), p. 344-345.

KLEINMANN D.S. : Phenylketonuria. A review of some deficits in our information.
Pediatrics, 33 (1964), p. 123-134.

KNOX W.E. : An evaluation of the treatment of phenylketonuria with diets low in phenylalanine.
Pediatrics, 26 (1960), p. 1-11.

KNOX W.E. : The metabolic basis of inherited disease. Sec. ed. 1434 p., The blakiston Division. Mc Graw Hillbook, Company, New York, Stanbury, Wyngaarden, Fredrickson, 1966.

KOCH R. : A cooperative study of two methods for phenylalanine determination. Mac Caman, Robins, fluorimetrie and microbiologie inhibition methods.
J. Pediat., 68 (1966), p. 905-11.

LADU B.N., HOWELL R.R., MICHAEL P.J., SOBER E.K. : A quantitative micromethod for the determination of phenylalanine and tyrosine in blood and its application in the diagnosis of phenylketonuria in infants.
Pediatrics 31 (1963), p. 39-46.

LAMY M., ROYER P. et FREZAL J. : Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant. Masson édit., 54, 210, 1959.

LANGER E. : Present and projected testing for phenylketonuria.
J. Maine Med. Ass., 53 (1962), p. 69-70.

LELUC R., LEMONNIER A., CHARPENTIER C. : Les bases biochimiques et analytiques de l'exploration du métabolisme de la phénylalanine. Ann. Pediat. (Paris), 15 (1964), p. 643-649.

LESSER A.J. : Phenylketonuria and the Guthrie test. Pediatrics 32 (1963), p. 940.

LINNEWEH F. : Pathogenic and therapeutic problems of phenylpyruvic oligophrenia. Deutsch. Med. Wschr., 89 (1964), p. 1156-1160.

LINNEWEH F., EHRLICH M., GRAUL E.H., HUNDESHAGEN H. : On aminoacid transport in phenylketonuric oligophrenia. Klin. Wschr., 41 (1963), p. 253-255.

LUND E. : Phenylketonuria. A review with special reference to diagnostic methods. Ugeskr. Laeg., 126 (1964), p. 497-505.

MAC CREADY R.A. : Newborn phenylketonuria detection program in Massachusset. Amer. J. Public Health. 54 (1964), p. 2075-2081.

MAC CREADY R.A., GUTHRIE R. : Phenylketonuria screening programs. New Engl. J. Med., 269 (1963), p. 52-53.

MANDEL P. : Quelques aspects biochimiques de l'oligophrénie phénylpyruvique. Strasbourg Méd., 18/7 (1967), p. 623-6.

MARBRY C.C. : Maternal phenylketonuria. A cause of mental retardation in children without the metabolic defect. New Eng. J. Med. 269 (1963), p. 1404-1408.

MEIGNANT M. : Phénylcétonurie ; une arriération mentale évitable. Presse Méd. 74 (1966), p. 1255-8.

MOZZICONACCI P. : Le dépistage systématique de la phénylcétonurie. Pédiatrie 21 (1966), p. 732-735.

MOZZICONACCI P. : Les formes limites de la phénylcétonurie. Ann. Péd., 40 (1964), p. 161-167.

NELCK S.F., DOOR G.F. : Fenylketonurie. Nederl. T. Geneesk. 109 (1965), p. 1115-23.

NELSON E. : Phenylalatinine tolerance test for heterozygous carriers of phenylketonuria. Nature (London), 205 (1965), p. 1024-5.

NEWMAN H.A. : Phenylketonuria in a negro infant.
J. Pediat., 64 (1965), p. 329-330.

PARE C.M.B., SANDLER M., STACEY R.S. : The relationship between decreased 5 hydroxy indole metabolism and mental defect in phenylketonuria.
Arch. Dis. Child., 34 (1959), p. 422-425.

PARTINGTON M.W. : Screening tests and phenylketonuria.
Canad. J. Med. Techn., 28 (1966), p. 24-29.

PERRY T.L. : Phenylketonuria in a woman of normal intelligence and her child.
New Eng. J. Med., 274 (1966), p. 1018-1019.

PERRY T.L., TISCHLER B., HANSEN S., MAC DOUGALL L. : A simple test for heterozygosity for phenylketonuria.
Clin. Chem. Acta, 15 (1967), p. 47-55.

PITT D. : Screening tests for biochemicals defects in infancy
Med. J. Aust., 1 (1966), p. 487.

POLONOVSKI C. : Valeur du test d'inhibition de Guthrie dans la détection des phénylcétonuriques.
Ann. Pediat. (Paris), 11 (1964), p. 251.

PONTE C., NUYTS J.P., RYCKEWAERT Ph. : L'oligophrénie phénylpyruvique.
Med. Infantile, 3 (1967), p. 199-219.

RAMSAY R.C. : Phenylketonuria
J. Arkansas Med. Soc., 60 (1964), p. 341-346.

RHEIN M. et STOEBER R. : Conservation des urines contenant de l'acide phénylpyruvique.
Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de biologie et de ses filiales et associées, 3 (1936), p. 807.

SALAM. M. : Phenylketonuria in a child from the middle east.
Amer. J. Dis. Child, 105 (1963), p. 102-103.

SALDUN DE RODRIGUEZ M.L. : Investigation and prevention of phenylpyruvic oligophrenia.
Arch. Pediat. Urug., 34 (1963), p. 157-9.

SCHNEEGANS E., LEHODEY F. : Dépistage de l'oligophrénie phénylpyruvique dans notre région sanitaire.
Strasbourg Méd. 18/7 (1967), p. 654-5.

SCHNEIDER A.J. : Diagnosis and therapeutic implication of persistent hyperphenylalaninemia in an infant heterozygous for the gene of phenylketonuria.
J. Pediat., 68 (1966), p. 704-712.

SCOTT J.G. : Correspondance "Phenistix" testing for babies.
Brit. Med. J., 2 (1963), p. 1416.

SPIEZIA M. : Fenilchetonuria un problema di medicina sociale.
Ann. Med. Nav. (Roma), 71 (1966), p. 155-158.

STEPHENSON J.B.P., Mc BEAN M.S. : Diagnosis of phenylketonuria (phenylalanine hydroxylase deficiency temporary and permanent).
Brit. Med. J., 2 (1967), p. 579-81.

STEPHENSON J.B.P., Mc BEAN M.S. : Phenylketonuria : A reassessment of mass infant screening by napkin test.
Brit. Med. J., 2(1967), p. 582.

SYDNEI S., FOLLING A. : On detection of heterozygotes for phenylpyruvic oligophrenia.
Scandinav. J. Clin. Lab. Invest. 14 (1962), p. 44-46.

SZABO L., TOTH G., MOLNAR L. : On phenylketonuria ; data on the incidence in Hungary and therapy.
Orv. Hetil, 102 (1961), p. 1361-1366. (Hongrois).

TALLONE G. : La oligofrenia fenilpiruvica o fenilchetonuria (Mallatia di Folling).
Boll. chimicofarm., 104 (1965), p. 533-40.

TASHIA R.E. : Inhibition of brain glutamic acid decarboxylase by phenylalanine-valine and leucine derivatives. A suggestion concerning the aetiology of the neurological defect in phenylketonuria.
Metabolism 1015 (1961), p. 393-402.

THEVENIN L. : A propos de l'oligophrénie. Notions prophyllactiques et thérapeutiques.
Pédiatrie, 2 (1958), p. 229-237.

TURNER B., BROWN D.A. : Detection of urinary abnormalities in a well baby population. Results of a survey.
Med. J. Aust. 1 (1967), p. 560-2.

UDENFRIEND S. : The primary enzymatic defect in phenylketonuria and how it may influence the central nervous system.
Phenylketonuria and allied metabolic diseases. 1 st. ed. 239 pp. Washington, Anderson, Swaiman, 1967.

VAN DUSER A.L. : Phenylketonuria. Comments and the law.
Wisconsin Med. J., 65 (1966), p. 182-183.

WHITE B.D. : Case finding of phenylketonuria as a public health approach.
Phenylketonuria and allied metabolic diseases. 1 st. ed. 239 pp. Washington, Anderson, Swaiman, 1967.

WITH B.D. : Progress report on health department programs for phenylketonuria (P.K.U.).
Maryland Med. J., 13 (1964), p. 138-140.

WRIGHT S.W. : Phenylketonuria.
J.A.M.A., 165 (1967), p. 2079.

WRIGHT S.W., TARJAN G. : Phenylketonuria.
Amer. J. Dis. Child.,93 (1957), p. 405.

WOOLF L.I., GRIFFITHS R., MONCRIEFF A., COATES S. and DILLISTONE F. : Dietary treatment of phenylketonuria.
Arch. Dis. Child., 33 (1958), p. 167.

WOOLF L.I. : Large scale screening for metabolic disease in the newborn in Great Britain.
Phenylketonuria and allied metabolic diseases. 1 st. ed. 239 pp. Washington, Anderson, Swaiman 1967.

WU-WEN-YEN : Chemical diagnosis of phenylketonuria. Report of 8 cases.
Clin. Med. J., 83 (1964), p. 579-586.

YARBRO M.I., ANDERSON J.A. : L.tryptophan metabolism in phenylketonuria
J. Pediat. 68 (1966), p. 895-904.

ZALEY L., LENART G. : A rapid method for the detection of phenylketonuria suitable for screening tests.
Orv. Hetil., 102 (1961), p. 1361-1366 (Hongrois).

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	2
GENETIQUE	4
FREQUENCE ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE	6
CLINIQUE	7
RAPPEL BIOCHIMIQUE	10
MECANISME MOLECULAIRE DES MALADIES METABOLIQUES	14
METHODES DE DEPISTAGE	16
TRAITEMENT	41
DEPISTAGE DE LA PHENYLCETONURIE DANS DIFFERENTS PAYS	43
CONCLUSION	63

-==-